KATILAN YAZARLAR VE ORTAK-YAZARLAR

Prof. Dr. Ahmet Akıcı
Marmara Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İstanbul

Prof. Dr. Murat Akova
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ab. D.
Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Doç. Dr. Deniz Kaleli Duman
İstanbul Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İstanbul

Prof. Dr. İnci Erdemli
Hacettepe Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Melih Ö. Babaoğlu
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Mustafa Birincioğlu
Adnan Menderes Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Aydın

Prof. Dr. Atilla Bozkurt
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Turgay Dalkara
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Gül Dülger
Marmara Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Haydarpaşa, İstanbul

Prof. Dr. Esat Eşkazan
İstanbul Bilim Ü. Farmakoloji Ab. D.
Esentepe Kampüsü, İstanbul

Prof. Dr. Sibel Göksel
Ege Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Ab. D., İzmir

Prof. Dr. Bülent Gümüşel
H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Hakan Gürdal
Ankara Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve
Klinik Farmakolojisi Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Alper Gürlek
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Hülya Güven
Dokuzeylül Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Emekli Öğretim Üyesi, İzmir

Prof. Dr. Alper İskit
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Nuri Kalyoncu
Karadeniz Teknik Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Trabzon

Doç. Dr. Zeliha Pala Kara
İstanbul Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İstanbul

Prof. Dr. Mehmet Melli
Ankara Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Şule Oktay
Marmara Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D. Emekli Öğretim Üyesi,
Haydarpaşa İstanbul

Prof. Dr. Ongun Onaran
Ankara Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Hakan S. Orer
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Cemil Özcan
Celal Bayar Ü. Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Ab. D., Manisa

Prof. Dr. Osman Özdemir
Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ab. D., KKTC

Prof. Dr. İsmail H. Ulus
Acıbadem Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Ab. D., İstanbul

Prof. Dr. Ferda Taşar
Hacettepe Ü. Dişhekimliği Fakültesi
Cerrahi Ab.D., Ankara

Doç. Dr. Gökçe Topal
İstanbul Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İstanbul

Prof. Dr. Arzu Topeli-İskit
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Genel Dahiliye ve
Yoğun Bakım Üniteleri Başkam, Ankara

Prof. Dr. Meral Tuncer
Başkent Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Yeşim Tunçok
Dokuzeylül Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İzmir

Prof. Dr. R. Kazım Türker
Ankara Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Ab. D. Emekli Öğretim Üyesi, Ankara
Hocamız 02.04.2006'da vefat etmiştir.

Prof. Dr. F. Alev Türker
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Onkoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay
GATA Tıp Fakültesi, Farmakoloji Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Ümit Yaşar
Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Ab. D., Ankara

Prof. Dr. Ersin Yarış
Karadeniz Teknik Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., Trabzon

Prof. Dr. Emine Demirel Yılmaz
Ankara Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Ab. D., Ankara

Doç. Dr. İlkay Alp Yıldırım
İstanbul Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ab. D., İstanbul

İÇİNDEKİLER

60. Hipnosedatif İlaçlar II: Barbitüratlar ve Diğerleri 761-769
1. Barbitüratlar *761*
2. Aldehidler *764*
Hipnotik İlaçların Klinik Farmakolojisi *765*
61. Alkoller **İ. Tayfun Uzbay** 770-781
Etil Alkol *770*
Alkol Bağımlılığı ve Kronik Alkol Zehirlenmesi *777*
Metil Alkol *781*
62. Nöroleptik İlaçlar 782-800
Nöroleptik İlaçların Klinik Farmakolojisi *794*
63. Duygudurum Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar (Antidepresanlar) **Esat Eşkazan ve S. Oğuz Kayaalp** 801-825
Antidepresan ve Antimanik İlaçların Klinik Farmakolojisi *822*
64. Opioid Analjezikler 826-845
Opioid Antagonistleri *840*
Opioid Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi ile İlgili Açıklamalar *841*
65. İlaç Kötüye Kullanımı ve İlaç Bağımlılığı **S. Oğuz Kayaalp ve İ. Tayfun Uzbay** 846-868
Bağımlılık Tiplerinin Başlıca Nitelikleri *856*
66. Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar **Mehmet Melli** 869-902
Romatoid Artrite Karşı Kullanılan Özel Antiinflamatuvarİlaçlar *891*
Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar *894*
Antiinflamatuvar Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi *896*
67. Santral Sinir Sistemi Stimülanları ve Kilo Kaybettiren İlaçlar **Sibel Göksel ve S. Oğuz Kayaalp** 903-916
68. Antiepileptikİlaçlar **S. Oğuz Kayaalp ve Turgay Dalkara** 917-934
Antiepileptik İlaçların Klinik Farmakolojisinin Temel Kavramları *930*
69. Parkinson Hastalığının ve Diğer Hareket Bozuklukları ile Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar
S. Oğuz Kayaalp ve Turgay Dalkara 935-950
I. Parkinson Hastalığı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar *938*
II. Diğer Hareket Bozuklukları ve Tedavisinde Kullanılan İlaçlar *946*
III. Alzheimer Hastalığı ve Tedavisi *948*

VII. BÖLÜM: OTONOM SİNİR SİSTEMİ İLE İLİŞKİLİ İLAÇLAR

70. Otonom Sinir Sistemi, Nörotransmiterleri ve İlaçları Hakkında Temel Bilgiler **S. Oğuz Kayaalp ve İsmail H. Ulus** 953-979
I. Otonom Sinir Sisteminin Anatomofizyolojik Bölümleri *954*
II. Otonom Sinir Sisteminin Nörokimyasal Bölümleri *959*
III. Otonomik Sistemi Etkileyen İlaçların ve Diğer Kimyasal Etkenlerin Genel Etki Kalıpları *974*
IV. Otonom Sinir Sistemi İlaçlarının Sınıflandırılması ve Genel Özellikleri *974*
71. Kolinomimetik İlaçlar: Parasempatomimetik İlaçlar ve Antikolinesterazlar 980-995
I. Parasempatomimetik İlaçlar *980*
Mantar Zehirlenmeleri (Misetizmus) *983*
II. Antikolinesteraz İlaç Tipleri *986*
Parasempatomimetik ve Antikolinesteraz İlaçların Klinik Farmakolojisi *990*
Organofosfat ve Karbamatlı İnsektisidlerle Zehirlenmeler *993*
72. Parasempatolitik İlaçlar (Antimuskarinik İlaçlar) 996-1006
1. Belladon Alkaloidleri *997*
2. Belladon Alkaloidlerinin Sentetik Analogları *1001*
3. KuvaternerAmin Türevleri *1002*
Papaverin – Benzeri Antispazmodik İlaçlar *1004*
Parasempatolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi *1004*
73. Sempatomimetik İlaçlar **Alper İskit ve S.O. Kayaalp** 1007-1030
I. Katekolaminler *1009*
II. SempatomimetikAminler (Katekolamin-olmayanlar) *1019*
Sempatomimetik İlaçların Klinik Farmakolojisi *1024*

74. Sempatolitik İlaçlar ... 1031-1042
I. Adrenerjik Reseptör Blokörleri ... *1031*
A. Alfa–Adrenerjik Reseptör Blokörleri ... *1032*
B. Beta–Adrenerjik Reseptör Blokörleri ... *1041*
II. Adrenerjik Nöron Blokörleri ... *1041*
75. Nikotin, Diğer Gangliyon Stimüle Ediciler, Sigara ve Sağlık, Gangliyon Bloke Edici İlaçlar
Hülya Güven, Cemil Özcan ve S.Oğuz Kayaalp ... 1043-1054
I. Nikotin ve Diğer Gangliyon Stimüle Ediciler ... *1043*
II. Sigara ve Sağlık ... *1049*
III. Gangliyon Bloke Edici İlaçlar ... *1053*

VIII. BÖLÜM: ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

76. Endokrin Sistem Farmakolojisinin Esasları ... 1057-1077
I. Hormonların Fizikokimyasal Özellikleri ve Sınıflandırılması ... *1058*
II. Endokrin Bezlerin Hormon Salgılamasının Genel Özellikleri ve Salgılamanın Düzenlenmesi ... *1059*
III. SSS ile Endokrin Sistem Arasındaki Etkileşme ... *1061*
IV. Hormonların Biyosentez, Taşınma ve Eliminasyonları ... *1062*
V. Hormon Reseptörleri ... *1065*
VI. Hormon: Hormon Etkileşmeleri ... *1076*
VII. Endokrin Bozukluklar ... *1077*
VIII. Hormonların Kullanılışı, Hormonomimetik İlaçlar ve Endokrin Bezleri Etkileyen Diğer Maddeler ... *1077*
77. İnsülin, Oral ve diğer Antidiyabetik İlaçlar ve Glukagon **Alper Gürlek ve S. Oğuz Kayaalp** ... 1078-1118
I. İnsülin ... *1079*
II. Oral Antidiyabetikler ve İnsülin-dışı Diğer İlaçlar ... *1097*
A. İnsülin Salgılatıcılar (sekretagoglar) ... *1098*
B. İnsüline Duyarlılaştırıcılar ... *1103*
C. İnkretin-Mimetikler ... *1104*
III. Diğer Antidiyabetik İlaçlar ... *1105*
İnsülin ve Oral Antidiyabetik İlaçların Klinik Farmakolojisi ... *1106*
IV. Glukagon ... *1115*
78. Kortikosteroidler, Kortikosteroid Antagonistleri ve ACTH ... 1119-1148
I. Glukokortikoidler ... *1124*
II. Mineralokortikoidler ... *1141*
III. Aldosteron Antagonistleri ... *1143*
IV. Adrenal Kortekste Steroid Sentezini veya Kortikosteroidlerin Etkinliğini Azaltan İlaçlar ... *1143*
V. Kortikotropin (ACTH) ... *1144*
79. Tiroid İlaçları: Tiroid Hormonları, Antitiroid İlaçlar, Tirotropin ve Tirotropin Salıverici Hormon **S. Oğuz Kayaalp ve Alper Gürlek** 1147-1164
I. Tiroid Hormonları ... *1147*
II. Antitiroid İlaçlar ... *1158*
III. Tirotropin (TSH) ... *1162*
IV. Tirotropin Salıverici Hormon (TRH) ... *1164*
80. Kalsiyotropik İlaçlar: Paratiroid Hormonu, D Vitamini, Kalsitonin, Bifosfonatlar ve Diğerleri ... 1165-1190
I. Paratiroid Hormonu (PTH) ve türevleri ... *1166*
II. D Vitamini ve Aktif Türevleri/Metabolitleri ... *1169*
III. Kalsitonin ... *1176*
IV. Bifosfonatlar ... *1178*
V. Kalsiyum Metabolizmasını Etkileyen Diğer Hormonlar ve İlaçlar ... *1181*
VI. Kalsiyum Bileşikleri ... *1182*
Kalsiyum Metabolizması Bozukluklarında Kullanılan İlaçların Klinik Farmakolojisi ... *1183*
81. Androjenler, Anabolik Steroidler ve Antiandrojenik İlaçlar ... 1191-1204
I. Testosteron ve Diğer Androjenler ... *1191*
II. Anabolik Steroidler ... *1200*
III. Antiandrojenik İlaçlar ... *1202*

82. Estrojenler, Projestinler ve Antagonistleri ... 1205-1230
Dişi Seks Hormonlarının Vücuttaki Kaynakları (Biyosentez) ... *1205*
I. Estrojenler ... *1207*
II. Projestinler (Projestojenler) ... *1220*
III. Antiestrojenik İlaçlar ... *1227*
IV. Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler) ... *1228*
V. Antiprojesteronlar ... *1229*
83. Hormonal Kontraseptifler ve Diğer Gebelik Önleme Yöntemleri ... 1231-1244
I. Oral ve Diğer Hormonal Kontraseptifler ... *1231*
II. Hormonal-olmayan Kontrasepsiyon Yöntemleri ... *1242*
84. Hipofiz ve Hipotalamus Hormonları ... 1245-1269
I. Önhipofiz ve Hipotalamus Hormonları ... *1243*
II. Arka Hipofiz Hormonları ... *1261*

IX. BÖLÜM: OKSİTOSİK İLAÇLAR

85. Oksitosik İlaçlar ... 1273-1280
I. Oksitosin ... *1275*
II. Ergot Alkaloidleri ... *1278*
III. Prostaglandinler ... *1279*
IV. Hipertonik Solüsyonlar ... *1280*

X. BÖLÜM: OTAKOİDLER

Otakoidler (Genel Bilgi) ... 1283
86. Histamin ve Antihistaminikler **Meral Tuncer ve S. Oğuz Kayaalp** ... 1285-1301
I. Histamin ... *1285*
II. Histamin Reseptör Blokörleri ... *1291*
1. H_1-Reseptör Blokörleri (Klasik Antihistaminikler) ... *1291*
2. H_2-Reseptör Blokörleri ... *1296*
III. Mast Hücresi Stabilizatörleri ... *1299*
87. Serotonin, Agonistleri ve Antagonistleri **Meral Tuncer** ... 1302-1310
I. Serotonin ... *1304*
II. Terapötik Amaçla Kullanılan Serotonin Agonistleri ve Antagonistleri ... *1307*
88. Peptid Yapılı Otakoidler, Gaz Otakoidler ve Diğerleri **Emine Demirel Yılmaz ve S. Oğuz Kayaalp** ... 1311-1326
A. Peptid Otakoidler ... *1311*
1. Anjiotensinler ... *1311*
2. Kininler ... *1316*
3. Endotelinler ... *1319*
4. Natriüretik Peptidler ... *1320*
5. Ürotensin II ... *1321*
B. Gaz Otakoidler ... *1322*
1. Nitrik Oksid ... *1322*
2. Hidrojen sülfür ... *1325*
3. Karbon monoksid ... *1325*
C. Diğer Otakoidler ... *1326*
1. Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör ... *1326*
2. Epitel kaynaklı gevşetici faktör ... *1326*
89. Eikozanoidler (Araşidonik Asid Metabolitleri) ve Diğer Otakoidler **M.Melli, R.K. Türker ve S. Oğuz Kayaalp** ... 1327-1344
I. Sikloksijenaz Ürünleri: Prostaglandinler, Prostasiklinler ve Tromboksanlar ... *1327*
II. Lökotrienler ve Diğer LipoksijenazÜrünleri ... *1340*
III. Eikozanoid Sentezini ve Reseptörlerini Bloke Eden İlaçlar ... *1342*
IV. Araşidonik Asid Epoksijenaz Ürünleri (EET'ler) ... *1343*
V. Araşidonik Asidden Oluşan Diğer Ürünler ... *1343*
VI. Diğer Otakoidler ... *1344*

XI. BÖLÜM: VİTAMİNLER

90. Vitaminlerle İlgili Genel Bilgiler **Ahmet Akıcı ve S. Oğuz Kayaalp** ... 1347-1353

91. Yağda Çözünen Vitaminler **S. Oğuz Kayaalp ve Ahmet Akıcı** 1354-1368
1. A Vitamini ve Retinoidler *1354*
2. D Vitamini *1361*
3. K Vitamini *1361*
4. E Vitamini *1364*
92. Suda Çözünen Vitaminler **Ahmet Akıcı ve S. Oğuz Kayaalp** 1369-1379
1. Askorbik Asid (C Vitamini) *1369*
2. Tiamin *1372*
3. Riboflavin *1373*
4. Piridoksin *1374*
5. Niasin ve Niasinamid *1376*
6. Pantotenik Asid *1377*
7. Biotin *1378*
8. Karnitin *1378*

XII. BÖLÜM: ANTİANEMİK İLAÇLAR

93. Antianemik İlaçlar I: Demir 1383-1397
Anemilere ve Beslensel Faktörlerin Eksikliğine Bağlı Anemilere Ait Temel Bilgiler *1383*
Demirin Farmakolojik Yönü *1387*
94. Antianemik İlaçlar II: Megaloblastik ve Diğer Tür Anemilere Karşı Kullanılan İlaçlar ve Eritropoietin 1396-1406
1. B_{12} Vitamini (kobalaminler) *1396*
2. FolikAsid *1400*
3. Aplastik, Hipoplastik ve Hemolitik Anemilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar *1403*
4. Eritropoietin (Epoetin) *1404*

XIII. BÖLÜM: SİNDİRİM SİSTEMİ İLAÇLARI

95. Peptik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar **Gökçe Topal, İlkay Alp Yıldırım ve Osman Özdemir** 1409-1422
Peptik Ülser ve Tedavisi İçin Kullanılan İlaçlar Hakkında Genel Bilgi 1409
I. Asid Salgılanmasını Azaltan İlaçlar *1413*
II. Antasid İlaçlar *1416*
III. Diğer İlaçlar *1418*
Helicobacter'i Eradike Eden Antibakteriyel İlaçlar *1420*
96. Laksatif ve Purgatif İlaçlar **Bülent Gümüşel, Deniz Kalcli Durman ve S.Oğuz Kayaalp** 1423-1435
Laksatif ve Purgatiflerin Kullanılışı *1433*
97. Antidiyareik İlaçlar **İnci Şahin Erdemli, Zeliha Pala Kara ve S.O. Kayaalp** 1436-1441
Antidiyareik İlaçların Kullanılışı *1439*
Oral Rehidratasyon Tuzları *1439*
98. Emetik, Antiemetik ve Prokinetik İlaçlar **Melih Babaoğlu ve S. Oğuz Kayaalp** 1442-1454
I. Emetik İlaçlar *1444*
II. Antiemetik ve Prokinetik İlaçlar *1445*
Antiemetik İlaçların Kullanılışı *1452*
99. Sindirim Sistemini Etkiliyen Diğer İlaçlar 1455-1459
1. Dijestanlar *1455*
2. Koleretik İlaçlar *1456*
3. Kolagog İlaçlar *1457*
4. Safra Taşını Çözebilen İlaçlar *1457*
5. Temasla Taşı Çözebilen İlaçlar *1458*
6. Diğerleri *1458*

KAYNAKLAR* 1461-1554
İNDEKS 1555-1604

* <www.pelikankitabevi.org> sitesinden erişilebilir.

60. Konu
HİPNOSEDATİF İLAÇLAR II: BARBİTÜRATLAR VE DİĞERLERİ

Giriş ve Sınıflandırma • 1. Barbitüratlar • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri • Barbitüratların Kullanılış Yerleri • Barbitüratlara Tolerans ve Bağımlılık Oluşumu • Barbitüratların Yan Tesirleri • Akut Barbitürat Zehirlenmesi • 2. Aldehidler• Kloral hidrat, triklofos sodyum ve paraldehid • 3. Difenilmetan Türevleri, Hidroksizin • 4. Piperidindionlar • 5. Kinazolinler • 6. Alkoller ve Karbamatlar • 7. Propandiol Karbamat Türevleri, Meprobamat • 8. Diğer Sedatif ve Hipnotikler • Diğer Gruplardaki Psikotrop İlaçların Uyku İlacı Olarak Kullanılması • Hipnotik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Uyku Bozuklukları, Nedenleri, Tipleri ve İlaçla Tedavi Yaklaşımları • Uykunun Fizyolojik ve Nörofizyolojik Yönü • Uyku İlaçlarının Uyku Kalıbına Etkileri • Uyku İlaçlarının İndirekt Komplikasyonları • Müstahzar Örnekleri •

Benzodiazepinler dışında kalan hipnosedatif ilaçlar kimyasal yapılarına göre 7 gruba ayrılırlar: 1. Barbitüratlar, 2. Aldehidler, 3. Piperidindionlar, 4. Kinazolinler, 5. Alkoller ve karbamatlar, 6. Antihistaminikler ve 7. Diğer hipnotik ve sedatifler. Aşağıda bu gruplardaki ilaçlara ayrıntılı olarak değinilmiştir. Ayrıca diğer gruplardaki psikotrop ilaçların (antidepresanlar ve nöroleptik ilaçlar gibi) uyku ilacı olarak kullanılmalarından kısaca söz edilmiştir.

Konunun en sonunda hipnotik ilaçların klinik farmakolojisi belirtilmiştir.

1. BARBİTÜRATLAR

Üre ile dikarboksilli bir asid olan malonik asidin birleşmesi suretiyle oluşan barbitürik asidin türevleridir. Çeşitli barbitüratların farmakolojik etkileri arasında kalitatif bakımdan genellikle belirgin bir fark yoktur. Sadece etkinin başlama süresl, devam süresi ve etki şiddeti gibi kantitatif parametreler bakımından fark gösterirler. Barbitüratlar hipnotik ve/veya sedatif etki sürelerine göre dört gruba ayrılırlar: **1. Uzun** (6 saat veya daha fazla) **etki süreli** barbitüratlar, **2. Orta** (3–6 saat) **etki süreli** barbitüratlar, 3. **Kısa** (3 saatten daha az) **etki süreli** barbitüratlar ve 4. **Çok kısa etki süreli** barbitüratlar. Bu gruplandırmada gözönünde tutulan ölçüt, esas olarak toplam hipnosedatif etkinin süresidir.

Hipnotik olarak tercih edilen ilaçlar genellikle ikinci gruptakilerdir. Bu gruplarda bulunan ilaçlar, kimyasal yapıları, hipnotik ve sedatif dozları Tablo 60.1'de gösterilmiştir. Uzun etki süreli olanların yaptığı depresyon gündüz de devam ettiği için, bunlar uyku ilacı olarak kullanılmazlar; sedatif olarak kullanılabilirler. Fenobarbital ve türevleri epilepsi tedavisinde geniş ölçüde kullanılırlar. Dördüncü gruptaki ilaçlar sedatif ve hipnotik etkileri için kullanılmazlar; genel anestezi yapmak için i.v. injeksiyon suretiyle kullanılırlar. Fenobarbital ve tiopental dışında diğer barbitüratlar Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Farmakokinetik özellikleri

Sedatif ve hipnotik olarak genellikle ağız yolundan kullanılırlar. Farmakokinetik özellikleri benzodiazepinlerinkine benzer. Mide–barsak kanalından (rektum dahil iyi ve hızlı absorbe edilirler. Liposolübilitesi düşük olan uzun etki süreli barbitüratlar diğerlerine göre daha yavaş absorbe edilirler; bunların etkileri geç (1/2–1 saat içinde) başlar. Orta ve kısa süreli olanların etkileri ise ağızdan alındıktan sonra 15–30 dakika içinde belirir.

Barbitüratlar vücutta yaygın bir şekilde dağılırlar. Fötal dolaşıma ve emzikli kadınlarda süte kolayca geçerler. Lipid/su partisyon katsayısı yüksek olan çok kısa etki süreli barbitüratlar plazmada proteinlere oldukça yüksek oranda bağlanırlar, örneğin tiopentalin bağlanma oranı %65'tir. En az bağlanan fenobarbital (%20) dir. SSS'ne giriş hızları, etkilerinin başlaması için geçen süreyi belirler. Bu süre lipid/su partisyon katsayısı ile ters orantılıdır. İntravenöz yoldan verildiğinde tiopental yarım dakika içinde beyinde etkin konsantrasyonda toplanır ve etkisi başlar. Aynı yoldan verildiklerinde bu süre pentobarbital için 4–5 dakika, fenobarbital için ise 15–20 dakikadır. SSS'den sonra en fazla çizgili kaslarda ve yağ dokusunda toplanırlar. Böbrekler ve karaciğerde de diğer iç organlara göre daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar.

Barbitüratların eliminasyonları, önemi ilacın türüne göre değişmek üzere, başlıca üç şekilde olur: i) Karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından biyotransformasyon, ii) Böbreklerden itrah ve iii) Redistribüsyon.

Barbitüratlar (özellikle fenobarbital), karaciğer hücrelerinde bazı mikrozomal enzimleri indüklerler ve buna bağlı olarak bazı ilaçların etkinliğini azaltırlar (bkz. 11. Konu). Fenobarbitalin, CYP2C9 ve CYP3A4 tipi sitokrom P450 oksidazlarım indüklediği gösterilmiştir.

Fenobarbital glüküronil transferaz enzimini indükliyerek bilirubin'in konjügasyonunu ve itrahını artırır, ayrıca bilirubin bağlayan Y proteini düzeyini yükseltir. Bu etkilerinden dolayı yenidoğanlarda hiperbilirubinemi ve kernikterus'a karşı kullanılabilir.

Fenobarbitalin böbreklerden itrahı, reabsorpsiyon oranının fazlalığı nedeniyle yavaş olur. Eliminasyon yarılanma ömrü 3 gün kadardır ve tek dozunun tamamiyle itrah edilmesi bir hafta sürer. Fenobarbital dozunun %25'i böbreklerden değişmeden itrah edilir.

Tiopental ve diğer tiyobarbitüratların etki süreleri, bunların metabolizma hızlarından beklenen süreye göre

çok kısadır. Bu ilaçların SSS'deki etkilerinin geçmesi **redistribüsyon olayı**na bağlıdır (bkz. 55. Konu).

Farmakolojik etkiler

Sedatif ve hipnotik etki: Küçük dozlarda sedasyon yaparlar. Sedasyon halinde spontan motor aktivitede azalma olur, çevreye karşı hafif derecede aldırmazlık gelişir ve ayrıca zihinsel fonksiyonlar biraz yavaşlar. Anksiyete ve endişe halini azaltabilirler. Bazen kişide öfori oluşturabilirler. Barbitüratlar sedatif dozda bile alkolün yaptığı sarhoşluğu ve ataksiyi artırırlar.

Yeterli dozda verildiklerinde uyku oluştururlar. Bu uyku doğal uykuya birçok bakımdan benzer; fakat barbitüratların yaptığı uykuda REM döneminin süresi kısaltılmıştır. Uzun süre kullanıldıklarında REM üzerindeki etkileri, tolerans gelişmesi nedeniyle ortadan kalkar; böyle bir durumda ilacın birden kesilmesi REM süresinde «rebound» nitelikte bir uzamaya ve kabusa neden olur. Kişi, barbitüratların yaptığı uykudan, doğal uykudan olduğu gibi, oldukça kolay uyandırılabilir.

Barbitürat alıp uyuyan kimse sabah kalktığında normal uykudan kalkan kişi kadar zinde değildir. Bu ilaçlar uykudan sonra en az birkaç saat devam eden bir uyuşukluk haline neden olurlar (**artık–etki**). Uzun ve orta etki süreli barbitürat alanlarda artık–etki daha belirgindir. Barbitürat yatmadan önce alışıldık saatte değil de, gecikmeyle alınmışsa ertesi sabah artık–etki daha belirgin olur ve daha uzun sürer. Psikomotor testlerle artık–etkinin kişinin duyumsadığından daha uzun bir süre devam ettiği saptanmıştır. Az sayıda bazı kimselerde barbitüratlar sedasyon yerine eksitasyon ve huzursuzluk oluşturabilirler. Bu **paradoksik durum** bir idiyosenkrazi şekli olarak kabul edilir.

Antikonvülsan etki: SSS'de genel depresyon yapan diğer ilaçlar gibi barbitüratlar da bilinci ileri derecede bozan veya yitirten dozlarda verildiklerinde, konvülsan ilaçlarla zehirlenmeye veya doğal hastalıklara (tetanoz ve status epileptikus gibi) bağlı konvülsiyonları geçirirler. **Fenobarbital** ve vücutta buna dönüşen **mefobarbital** belirgin sedasyon yapmayan dozlarda antiepileptik etki gösterirler. Bu etki sedatif etki ile ilişkili değildir; sedatif etkiye tolerans oluştuğunda antiepileptik etkide azalma olmaz. Amfetaminler, fenobarbitalin sedatif etkisini ortadan kaldırdıkları halde antiepileptik etkiye dokunmazlar. Antiepileptik olarak kullanılışlarına 68. Konuda değinilmiştir.

Anestezi: Sadece, çok kısa etki süreli olan tiyobarbitüratların sodyum tuzları (tiopental sodyum gibi) genel anestezi yapmak için kullanılır (bkz. 55. Konu). Barbitüratların analjezik etkisi yoktur. Deney hayvanlarında subanestezik dozlarda, opioid ilaçların analjezik etkisini kısmen antagonize ederler. Ayrıca barbitüratların deney hayvanlarında ufak dozlarda hiperaljezi yaptıkları gösterilmiştir.

Solunum merkezi depresyonu: Barbitüratlar hipnotik dozda verildiklerinde solunum hızında hafif azalma yaparlar; ancak, bu azalma normal uykuda oluşan azalmadan pek fazla değildir. Fakat belirgin solunum yetmezliği olan amfizemli veya astmalı hastalarda hipnotik dozdaki barbitürat solunumun dakika hacminde ve arteriyel oksijen satürasyonunda istenmiyen derecede azalma yapabilir.

Barbitüratlar sedatif ve hipnotik dozlarda öksürük merkezini inhibe etmezler.

EEG üzerine etkileri: Ufak dozda i.v. veya diğer yollardan verilen barbitüratlar paradoksik olarak EEG'de aktivasyona (düşük amplitüdlü yüksek frekanslı dalgalara) neden olurlar. Bu duruma ve mekanizmasına Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 910). Yüksek dozda barbitürat alan kimselerde bu dalgalar **iğ şeklinde deşarj dizileri** (burst) halinde meydana çıkarlar.

Kardiyovasküler etkiler: Ağız yolundan sedatif veya hipnotik dozda verilen barbitüratlar kardiyovasküler sistemi pek etkilemezler. Hipnotik dozda verildiklerinde kan basıncında ve kalp hızında hafif bir azalma yaparlarsa da, bu azalma normal uyku sırasında adı geçen parametrelerde oluşan azalmadan fazla değildir. Genel anestezi yapan dozda ve özellikle i.v. injeksiyon şeklinde verildiklerinde kan basıncında belirgin düşme yapabilirler. **Tiyobarbitüratlar** damar büzücü etkileri sonucu total periferik damar rezistansını artırabilirler. Yüksek dozdaki barbitüratların kan basıncını düşürücü etkisi kalp yetmezliği veya hipovolemi durumunda tehlikeli derecede belirgin olur. Bu iki klinik durumda barbitüratların ufak dozları verildiği zaman da kardiyovasküler etkilerine duyarlık artmıştır.

Barbitüratlar hipnotik ve anestezik dozlarda beyindeki nöronların oksijen tüketimini ve enerji metabolizmasını düşürürler ve **beyin kan akımını azaltırlar.** Kan akımı azalmasında sistemik kan basıncını düşürmeleri ve beyinde metabolizma hızını düşürmeleri yanında beyin damarları üzerindeki hafif büzücü etkileri de rol oynar. Kan akımının azalması sonucu serebral kan hacmini ve intrakranyal basıncı düşürürler; **kafa travması ve beyin kanamasında**

TABLO 60.1
Hipnosedatif olarak kullanılan barbitüratların hipnotik ve sedatif dozları

İlaç	Doz (mg)	
	Hipnotik	Sedatif[1]
Uzun etki süreli		
Fenobarbital (Luminal)	100–300	15–30
Orta etki süreli		
Pentobarbital (Nembutal)	60–125	15–40
Allobarbital (Dial)	100–300	32–64
Amobarbital (Amytal)	100–200	20–60
Butalbital (Sandoptal)	200–600	100–200
Siklobarbital (Phanodorm)	100–200	50–100
Kısa etki süreli		
Sekobarbital (Seconal)	100–200	—
Heksobarbital	250–500	—

1. Bir kezlik dozu gösterir; bu doz günde 3–4 kez verilir.

beyin hacmini ve intrakranyal basıncı azaltmak ve nöronların sağkalımını desteklemek için kullanılabilirler.

Düz kaslı organlar üzerine etki: Hipnotik dozdaki barbitürat mide motilitesini ve boşalma süresini etkilemeksizin, barsak motilitesini azaltabilir. Devamlı barbitürat kullananlarda kabızlık gelişebilir. Genel anestezi yapan dozda i.v. verildiklerinde uterusun kontraksiyon gücünü ve kontraksiyon sıklığını azaltırlar. Doğum eylemi sırasında anneye verilen barbitüratın en önemli yan tesiri yenidoğanın solunumunu deprese etmesidir.

Diğer etkiler: Sedatif ve hipnotik dozlarda tıpkı santral etkili kas gevşeticiler ve anksiyolitik ilaçlar gibi omurilikteki ara–nöronları inhibe ederler ve bu santral etki sonucu spazm halindeki çizgili kaslarda biraz gevşeme yapabilirler.

Anestezi oluşturan dozlarda hipotalamustaki termoregülatör merkezi inhibe ederek **hipotermi** oluşturabilirler.

Mikrozomal enzimlerden başka diğer enzimleri de indüklerler. Bunlardan biri mitokondriyel bir enzim olan delta–aminolevülinik asid (δ–ALA) sentetaz enzimidir. Adı geçen enzimin indüklenmesi porfirin sentezinde artmaya yol açar. Bu nedenle **porfiria öyküsü olan hastalarda ve ailelerde barbitüratlar kontrindikedir.**

Fenobarbital karaciğerde safra oluşumunu ve safra akımını artırır yani kolerezis yapar. Karaciğerden safra tuzlarının, fosfolipidlerin ve bazı ilaçların safraya itrahını artırır. Diğer barbitüratlar bu özelliği göstermezler.

Barbitüratlarm kullanılış yerleri

Barbitüratlar; esas olarak, sedatif, hipnotik ve antikonvülsan etkileri nedeniyle çeşitli indikasyonlarda kullanılırlar. Hipnotik olarak kullanılışlarına, bu Konunun sonunda "Hipnotik İlaçların Klinik Farmakolojisi" başlıklı kısımda ve antikonvülsan ve antiepileptik olarak kullanılışlarına 68. Konuda değinilmiştir. Tiopental, katı genel anestezik olarak anesteziyolojide sık olarak kullanılır (bkz. 55. Konu). Hipnosedatiflerin sık olarak kullanıldığı bir indikasyon olan **anksiyete bozukluklarında** benzodiazepinler, barbitüratlara tercih edilirler.

Ayrıca, **aşağıdaki indikasyonlarda da** kullanılırlar: (i) **Kafa travması, beyin ödemi ve intrakranyal basınç yükselmesinin tedavisi:** Bu indikasyonlarda, beyin metabolizmasını ve intrakranyal basıncı düşürdükleri ve ödem ve tutarık oluşmasını inhibe ettikleri için kullanılırlar. Geçici iskeminin yaptığı beyin dokusu zedelenmesini önledikleri ileri sürülmüşse de böyle bir etkilerinin olduğu yeterli derecede kanıtlanmamıştır. (ii) **Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi ve kernikterusun tedavisi:** Barbitüratlar yenidoğanlarda yeterli miktarda oluşmamış olan karaciğer glüküronil transferaz enzimini indüklerler ve bilirubinin, konjüge bilirubin şeklinde itrahını artırırlar. Bu amaçla **fenobarbital** kullanılır. (iii) **Hemolitik sarılık ve kolestaz tedavisi:** Bu indikasyonlarda kullanılışlarının nedeni, esas olarak, bundan önceki indikasyondakine benzer. Bu amaçla da fenobarbital tercih edilir.

Barbitüratlara tolerans ve bağımlılık oluşumu

Uzunca bir süre devamlı barbitürat verilmesi farmakolojik etkinliğin azalmasına (uyku ve sedasyonun derinliğinin azalması ve süresinin kısalmasına) neden olur ve başlangıçtaki derecede bir etkiyi sürdürmek için dozun artırılması gerekir. Hergün hipnotik dozun üst sınırında barbitürat alanlarda tolerans ilk iki hafta içinde belirgin hale gelebilir. Barbitüratlara tolerans oluşumunda mikrozomal enzimlerin indüklenmesine bağlı **biyokimyasal tolerans** ile nöronların ilaca karşı duyarlığının azalmasına (olasılıkla reseptör desensitizasyonuna ve/veya down–regulation'una) bağlı **farmakodinamik tolerans** fenomenleri birlikte rol oynarlar.

Barbitüratlara tolerans kazanmış kimse aşağıdaki ilaç gruplarına karşı da tolerans gösterir (**çapraz tolerans**): (i) diğer hipnosedatif ilaçlar (benzodiazepinler dahil); (ii) etil alkol; (iii) genel anestezikler. İlaç devamlı olarak değil de haftada en fazla 4–5 gün alınırsa tolerans önemli derecede oluşmaz.

Barbitüratlara ve diğer hipnosedatiflere fiziksel bağımlılık kazanmış kimselerde detoksifikasyon (tedavi) yaparken ilaç birden kesilmez. Barbitürat bağımlılığına Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde (bkz. s. 911) ve önceki baskılarında ayrıntılı olarak değinilmiştir. Ayrıca konunun geneline ait açıklamalar 65. Konuda yapılmıştır.

Barbitüratlarm yan tesirleri

1. Uyuşukluk hali ve artık–etki: Sedatif dozda alındıklarında kişide uyuşukluk yaparlar. Aynı durum hipnotik olarak kullanıldıklarında ertesi sabah uykudan uyandıktan sonra artık–etki şeklinde de ortaya çıkar. Otomobil ve kullanılması fazla dikkat isteyen makinelerin kullanılması sırasında kaza yapma olasılığı da fazladır.

2. Rebound uykusuzluk: Barbitüratların REM dönemini kısaltmaları nedeniyle bu ilaçları hipnotik dozda bir süre alan hastalarda ilaç kesildiğinde REM'in rebound uzamasına bağlı olarak eskisinden daha şiddetli uykusuzluk oluşur. Rebound uykusuzluk hafif bir fiziksel bağımlılık oluşmuş olmasının bir belirtisi olarak kabul edilir. Fenobarbital gibi uzun etki süreli olanlar böyle bir sorun oluşturmaz.

3. Alerjik reaksiyonlar: Ciltte çeşitli tipte döküntüler ve anjiyoödem (özellikle göz kapakları, yanak ve dudaklarda şişme) şeklinde ortaya çıkar. Fenobarbital nadir olarak fatal eksfoliyatif dermatit ve megalobastik anemi yapabilir.

4. Solunum depresyonu: Hipnotik dozda ilaç alan normal kimsede önemi yoktur, fakat kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda önem kazanır. Akut intoksikasyon

olgularında belirginleşir; bunlarda başta gelen ölüm nedeni solunumun durmasıdır.

5. Paradoksik eksitasyon: Nadir olarak sedasyon yerine eksitasyon yapabilirler.

6. Porfiria'nın şiddetlenmesi (bkz.13.Konu).

7. Lokal ağrı: Uyku bozukluğu nedeniyle hipnotik ilaç alan nörotik kimseler, özellikle boyun ve omuz bölgesinde myalji ve eklem ağrısı biçiminde bir ağrıdan seyrek de olsa şikayet edebilirler.

İlaç etkileşmeleri ve barbitürat zehirlenmesi: Bunlara Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 912). Ayrıca 11. Konunun II. kısmında açıklama yapılmıştır.

2. ALDEHİDLER

Aldehid türevi ilaçlar hipnotik dozlarda fazla yan tesirleri olmayan ve artık-etkileri en az olan orta etki süreli ilaçlardır.

Kloral hidrat ve türevleri: Kloral, triklorasetaldehiddir; sıvı bir maddedir. Katı bir madde olan **kloral hidrat** şeklinde ve solüsyon ya da kapsül halinde ağızdan kullanılır. Karaciğerde ve diğer bazı yerlerde alkol dehidrojenaz enzimi tarafından **trikloretanola** dönüştürülerek etkin hale getirilir. Bu dönüşmenin hızına bağlı olarak etkisi görece uzun sürer. Kullanılışına 11. Baskıda değinilmiştir (bkz. s. 733).

Paraldehid: Keskin kokulu ve yanıcı bir sıvıdır. Ağız yolundan verildikten sonra 10–15 dakika içinde uyku oluşturur; mide barsak kanalından çok çabuk absorbe edilir. Status epileptikus, deliryum tremens ve konvülsan ilaçlarla zehirlenmelerde erişkinlerde 5–20 ml'si eşit hacimde sıvı yağla karıştırılarak ve 9 katı fizyolojik salinle seyreltilerek rektal yoldan enema (lavman) şeklinde uygulanır. Bebeklerde febril konvülsiyonlara ve çocuklarda status epileptikusa karşı kullanılır; çocuk dozu 0.15–0.2 mg/kg'dir. Diğer özelliklerine ve i.m. injeksiyonla kullanılışına Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.913).

3. DİĞERLERİ

Bu grupta bulunan ilaçların anksiyolitik etkisi zayıftır; terapötik etki yönünden plasebodan farkları fazla değildir. Benzodiazepinler ve barbitüratlar kadar fazla kullanılmazlar. Bunların antikolinerjik ve antihistaminik etkileri de vardır. Halen bu grubun en etkin üyesi hidroksizin'dir. Diğerleri etkilerinin yetersizliği nedeniyle terkedilmişlerdir.

Hidroksizin

Anksiyolitik etkinliği benzodiazepinlere göre zayıftır. Antiemetik, antihistaminik ve antikolinerjik etkisi vardır. Belirtilen etki kalıbı nedeniyle aşağıdaki özel durumlarda kullanılabilir: preanestezik medikasyon, taşıt tutması ve kaşıntıya bağlı anksiyete hali. SSS'ni deprese eden ilaçların bu etkisini artırır.

Anksiyolitik olarak ağızdan günlük dozu 75–400 mg'dır; üç kezde uygulanır. Alerjik dermatozlara karşı günde 75–100 mg dozunda kullanılır. Altı yaşından küçük çocuklarda günlük doz 50 mg, 12 yaşa kadar olanlarda 75–100 mg'dır.

En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk ve atropin-benzeri etkilerdir. Deney hayvanlarında yüksek dozda teratojenik etki yaptığı gösterilmiştir; gebeliğin ilk trimestrinde verilmemelidir.

Antihistaminikler: Klasik (histamin H_1 reseptör blokörü) antihistaminik ilaçların çoğu, olağan dozlarda sedatif etki oluştururlar. Sedatif etki mekanizmaları 54. Konuda Histamin kısmında açıklanmıştır. Bunlardan sedatif etkisi fazla olan **doksilamin, difenhidramin, metapirilen ve prometazin** tek başlarına veya diğer ilaçlarla kombine şekilde sedatif ya da hipnotik olarak kullanılır. Bazı ülkelerde reçetesiz satılmasına müsaade edilen hipnotik müstahzarlar (Sominex gibi), antihistaminik ilaçla birlikte skopolamin de içerirler. Türkiye'de antihistaminik hipnotik müstahzarlar yeşil reçete uygulamasının kapsamı dışındadır ve normal reçeteye yazılırlar. Hipnotik olarak diğer antihistaminiklere göre daha sık kullanılan doksilamin'in hipnotik dozu 12.5 mg'dır. Antihistaminik ilaçlara ayrıntılı olarak 86. Konuda değinilmiştir.

Antihistaminik ilaçların sedatif etkileri, beyindeki nöronlar üzerinde ikincil olarak antimuskarinik (antikolinerjik) etki yapmalarına bağlı olabilir. Zehirlenme halinde olduğu gibi, aşırı dozda alındıklarında, hipereksitabilite ve konvülsiyon şeklinde SSS stimülasyonu belirtilerine neden olabilirler.

Diğer gruplardaki psikotrop ilaçların uyku ilacı olarak kullanılması

Antidepresan ilaçlar depresif hastalıklarda sık görülen ve hastalığın bir öğesini teşkil eden uykusuzluğu düzeltebilirler. Ayrıca "sedatif" antidepresanlar denilen opipramol, amitriptilin, doksepin, maprotilin, mianserin, trazodon ve trimipramin gibi ilaçlar yatmadan önce düşük dozda alınırlarsa primer uykusuzluğa karşı da etkili olabilirler. Ancak bu uygulamanın kronik primer uykusuzluğun tedavisinde uzun süredeki etkililik ve güvenliliği incelenmemiştir. Kanıtlanmamış olmakla beraber uyku apnesi bulunan hastalarda uyku ilacı olarak güvenilir ve yararlı oldukları bildirilmiştir. Venlafaksin, mirtazapin ve klomipraminin de görece belirgin sedatif etkisi vardır.

Nöroleptik (antipsikotik) ilaçlardan sedatif etkinliği belirgin olanlar (fenotiazinler gibi) yatmadan önce alındıklarında uykusuzluğu düzeltebilirler; fakat kronik kullanılıştaki ekstrapiramidal yan tesirlerinin ciddiliği nedeniyle, bunların uyku ilacı olarak kullanılmaları sakıncalıdır. Türkiye'de mutad uyku ilaçlarının haklı olarak yeşil reçete uy-

gulaması kapsamı içine alınması sözü edilen iki grup ilacın sedatif ve hipnotik olarak kullanılmasını artırmıştır.

Melatonin: Pineal bezin hormonudur. "Jet lag" sendromunun tedavisi için uzun süren uçak yolculuklarında üç gün önce başlanarak ağızdan günde 5 mg bir hafta kullanılır. Diğer tür uyku bozukluklarında, bu arada gecikmiş faz sendromunda, özellikle yaşlı hastalarda en fazla 3 hafta süre ile yatmadan 1-2 saat önce 2 mg dozunda kullanılabilir. Yan tesir olarak uyuşukluk yapabileceği gibi huzursuzluk ve sinirlilik de yapabilir. Baş ağrısı ve güçsüzlük oluşturabilir. Beyinde GABAerjik etkinliği artırır.

Hipnotik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Uyku bozuklukları, nedenleri, tipleri ve ilaçla tedavi yaklaşımları

Uykusuzluk (insomnia) veya daha iyi bir deyimle **uyku bozuklukları** çok çeşitli nedenlerden ileri gelen ve görece sık görülen durumlardır. Tedavisi için ilaç veya ilaç-dışı yöntemlerin seçiminde, nedenin öneminden dolayı aşağıda uyku bozukluklarının nedenlerine değinilmiştir. Halen yaklaşık 80 çeşit uyku bozukluğu tanımlanmış ve konu, **özel bir uzmanlık alanı** haline gelmiştir. ABD'de uyku bozukluklarını inceleyen 2000 kadar merkez kurulmuştur. Bu ülkede uyku ile ilgili sorunu olanların sayısı 50 milyon olarak kestirilmiştir.

Uyku bozuklukları, **primer uyku bozuklukları** (PUB) **ve sekonder uyku bozuklukları** (SUB) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. PUB, aşağıda sayılan sekonder uykusuzluk nedenleri sözkonusu olmaksızın meydana gelen bozukluktur ve uyku/uyanıklık siklusunu meydana getiren veya zamanlayan mekanizmaların bozulmasına bağlı olduğu sanılmaktadır (DSM–IV, 1994). **PUB'un temel belirtisi**; uykuya başlama veya onu sürdürme ile ilgili ya da uykunun dinlendirici ("restoratif") olmaması ile ilgili en az bir ay süren şikayettir. PUB, aşağıdaki **iki alt gruba** ayrılır: (i) uykunun miktar, kalite ve zamanlamasındaki anormalliklerle karakterize olan **dissomnia'lar** ve (ii) özgül uyku dönemleri veya basamakları sırasında ya da uyku/uyanıklık dönemlerinin birinden diğerine geçiş sırasında meydana gelen davranışsal veya fizyolojik anormal olaylarla karakterize olan **parasomnia'lar**.

Neden olan etkenin niteliğine göre aşağıdaki **sekonder uyku bozukluğu grupları** ayırt edilir:

(i) Duruma bağlı (situational) geçici uykusuzluk: Kişinin günlük yaşamı ile ilgili çeşitli durumlarda uyku bozulabilir. Bu durumların ortadan kalkması ile uyku bozukluğu da ortadan kalkar. Herkeste olabilir; ancak uykusuzluğa yol açan durumlara karşı duyarlık kişiler arasında farklılık gösterir. Günlük yaşamla ilgili uykusuzluğa yol açan durumlardan bir kısmı, kişinin maruz kaldığı stres veya stres beklentisi ile ilgilidir (sınav, yakınını kaybetme, konflikt hali, işlerin baskısı vb. gibi). Yaşam stilindeki değişiklikler (yer değiştirme, evlenme veya boşanma gibi) veya çevresel faktörler ve (aşırı gürültü, kalabalık koğuş, yatağın rahatsız edici olması gibi) uykusuzluğa neden olabilir. Uyku saatinin bozulması da (gece nöbeti veya uzun uçak yolculukları sırasında olan "jet lag syndrome" gibi) duruma bağlı uyku bozukluklarının diğer bazı nedenlerinden biridir. Duruma bağlı uykusuzluk kişinin şikayetine yol açacak ve çalışmasını bozacak kadar fazla ise geçici bir süre uyku ilacı verilir.

(ii) Tıbbi (somatik) hastalıklara bağlı uykusuzluk: Ağrılı veya kaşıntılı durumlar, öksürüklü durumlar, obstrüktif solunum yolu hastalıkları (özellikle astma), duodenum ülseri, hiatus hernisi, çizgili kas krampları, ortopedik tesbit, konjestif kalp yetmezliği (gece uykuda gelen öksürük ve dispne yetmezliğin ilk belirtileri olabilir), hipertansiyon, hipertiroidizm, Parkinson hastalığı, romatizmal durumlar, gastroözofageal reflu, huzursuz bacak ("restless leg") sendromu, postmenopozal sıcak basması (flushing) ve gebelik bu tür uykusuzluğun başlıca nedenleridir. Primer nedene dönük tedavi yapılır ve gerekirse ilave olarak hipnotik ilaç verilir.

(iii) Yaşlanmaya bağlı "uykusuzluk": Daha önce belirtildiği gibi yaşlanma ile total uyku süresinde azalma ve uyku kalıbında değişme meydana gelir. Uyku sırasında daha sık uyanma ve tekrar uykuya dalmakta gecikme olur. REM uykusunun toplam uykudaki göreceli süresi uzar. NREM uykusunun 4. basamağına girmek mümkün olmaz. Bu nedenle hasta uykusunun hafif olduğundan veya rahat uyuyamadığından şikayet eder. Az hareket etme ve gündüz kısa süreli uyumalar, yaşlılarda geceki uykusuzluktan yakınmanın diğer nedenleri arasındadır. Yaşlıların gece az uyumalarına karşın sabahleyin kalktıklarında yorgunluktan pek şikayet etmemeleri, bazı araştırıcılar tarafından yaşlılıkta uyku gereksiniminin azalması şeklinde yorumlanır. Bütün bu durumlar yaşlılıktaki uykusuzluk olgularının değerlendirilmesinde dikkate alınmalı ve mümkün olduğu kadar hipnotik ilaca başvurulmasından kaçınılmalıdır. Yaşlılarda uyku bozukluğu ile pineal bezden melatonin salgılanmasının azalması arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Uyku bozukluğu olan yaşlılarda, melatonin metaboliti olan 6-sulfatoksimelatonin'in idrarla itrahının azaldığı bulunmuştur. Uyku başlarken melatonin salgılanmasındaki artma yaşlılarda gecikme gösterir. Ağızdan melatonin verilmesi uykuyu artırır. Yaşlanma dışında yaşlılarda sık görülen bir uykusuzluk nedeni **noktürnal myoklonus**'tur; yaşlı uykusuzluk olgularının %10–20'sinde bulunduğu bildirilmiştir. Bu durum gençlerde de olur.

(iv) Stimülan ilaçlara bağlı uykusuzluk: Kahve, çay ve kolalı içkilerin içinde bulunan kafein, bu içkiler fazla miktarda ve özellikle uykuya yakın saatlerde alındıklarında uykusuzluğa neden olabilir. Amfetaminler ve amfeta-

min–benzeri ilaçlar uykusuzluk yapan ilaçların klasik örnekleridir. Ayrıca astma veya soğuk algınlığına karşı kullanılan müstahzarlar içinde bulunan beta–mimetik ilaçlar ve teofilin ve soğuk algınlığı ve öksürük müstahzarlarında bulunan bazı alfa–mimetik ilaçlar (efedrin ve fenilpropanolamin gibi) uykusuzluğa yol açarlar. Glukokortikoid (kortizon–benzeri kortikosteroid) ilaçlarla tedavi sırasında uykusuzluk sık görülür. İlaca bağlı uykusuzluğun özel bir şekli, uyku ilaçlarının kendisi dahil SSS'ni deprese eden ilaçların bir süre kullanıldıktan sonra birden kesilmesine bağlı, **kesilme sendromu**nun ve **rebound olayı**nın bir öğesi olarak ortaya çıkan uykusuzluktur. Son durumdaki uykusuzluk birkaç gece devam ettikten sonra giderek ortadan kalkar.

(v) Obstrüktif uyku apnesi/hipopnesi sendromu (OUAHS), noktürnal hipovantilasyon ve santral uyku apnesi: Uyku sırasında gelişen soluma bozukluğunun, eşlik ettiği uyku bozukluğu durumlarıdır. Bunlardan obstrüktif uyku apnesi/hipopnesi sendromu horlama, üst solunum yolunun tekrarlayan tam veya kısmi tıkanması epizodları ve buna bağlı uyku bölünmesi ("sleep fragmentation"), arteriyel oksijen satürasyonunda dalgalanmalar (flüktüasyonlar) ve gündüz uyuklama (somnolans) ile karakterizedir. Olguların %70'ten fazlası uyku sırasında boğulma hisseder ve o şekilde panik içinde uyanır; sabahleyin başağrısı görece sık görülür. Uykuda horlayanların bir kısmı apneik epizodlar göstermez, fakat uykuları bozulabilir; bu son duruma **üst solunum yolu rezistans sendromu** denilir. Obstrüktif uyku apnesi/hipopnesi sendromunun ağırlığı **apne/hipopne indeksi** ile belirlenir; bu, uykuda bir saat boyunca meydana gelen apne veya hipopne epizodlarının ortalama sayısıdır. İndeksin 15 veya daha fazla olması tanı bakımından anormal kabul edilir. Adıgeçen indeks yanında, sendromun ağırlığını değerlendirirken, kandaki oksijen desatürasyonunun derecesi, uykunun bölünme sayısı ve bu duruma eşlik eden hipertansiyon ve kardiyak aritmiler gibi kardiyovasküler anormallikler dikkate alınır. Adıgeçen sendromun, tedavi edilmediği takdirde, uzun vadeli kötü sonuçları myokard infarktusu ve inme gibi kardiyovasküler bozukluklar, erken ölüm, gündüz işteki performansın bozulması, kaza yapma olasılığının artması ve kişilik değişmesidir. Obstrüktif uyku apnesi/hipopnesi sendromunun erkeklerin %4'ünde veya kadınların %2'sinde görüldüğü bildirilmiştir (Simonds, 1994). A.B.D.'de çalışma yaşındaki popülasyonda insidens yukardakinin yaklaşık 2 katı bulunmuştur. Alkol alma, yaşlanma, obezite ve boynun genişliği bu sendroma riski artırır.

Noktürnal hipovantilasyon, solunum merkezi üzerindeki santral dürtünün azaldığı durumlarda, nöromüsküler bozukluklarda ve göğüs kafesi bozuklukları ile ağır havayolu tıkanıklıklarında meydana gelir. Arteriyel oksijen desatürasyonu ve karbondioksid retansiyonu tanıya yardım eder; bu kan gaz bozuklukları REM uykusu sırasında daha belirgindir. Santral uyku apnesi, yukarıdaki uykuda gelen diğer solunum bozukluklarına göre nadirdir (kalp yetmezliğinde, frontal lob hastalığında, yüksek irtifada, beyin zelelenmelerinde uyku sırasında gelişen periyodik solunum gibi). Yukarıda sözü edilen durumların tedavisi bu konuda uzmanlaşmış kişilerce yapılmalıdır. Tıkanıklık durumlarında cerrahi girişimle düzeltme yapılır. Ağır durumlarda burun veya yüz maskesi ile pozitif havayolu basıncı uygulanması ve evde vantilasyon uygulamaları gibi yöntemlere başvurulur. Bu durumlarda uyku ilaçlarının tedavide yeri yoktur; **hatta bozukluğu daha da artırabilirler.**

(vi) Psikiyatrik hastalıklara bağlı uykusuzluk: Sık görülen psikiyatrik hastalıkların çoğunda uykusuzluk başta gelen belirtiler arasındadır. Bazı incelemelerde psikiyatrik hasta popülasyonunda uyku bozukluğunun %70–75 oranında bulunduğu saptanmıştır. Bu arada, kronik uyku bozukluğu **depresif hastalığın** en sık görülen belirtilerinden biridir ve antidepresif ilaçlarla etkin bir şekilde düzeltilir. Endojen depresyonlular daha ziyade sabah erken uyanmadan, reaktif depresyonlular ise uykuya dalma güçlüğünden yakınırlar. Şizofreninin akut epizodları sırasında, bipolar depresyonun manik döneminde, anksiyeteli bozuklukların çeşitli şekillerinde, kişilik bozukluklarında ve demensiyada uyku bozukluğu sık görülür. Psikiyatrik hastalıklara bağlı uykusuzlukta primer nedene yönelik tedavi uykusuzluğu geçirir.

(vii) Alkol ve madde kötüye kullanımı: Kronik uykusuzluk olgularının bazı ülkelerde yaklaşık %10–15'inin, bağımlılık yapan ilaçları kötüye kullananlarda olduğu bildirilmiştir. Bu tür uykusuzluk özellikle alkol ve diğer sedatif maddeleri kullananlarda görülür. Az veya orta miktarda alkol alınması başlangıçta uyku verici etki yapar; özellikle uykuya dalmayı kolaylaştırır. Ancak zamanla uykunun bölünmesine ve azalmasına neden olabilir. Bu, kısmen parsiyel tolerans oluşmasına ve gece alkol etkisi geçtikten sonra sabaha karşı kendini gösteren alkol yoksunluğuna ve kısmen de alkolün somatik etkilerine (mide bozulması veya başağrısı gibi) bağlıdır. Bu somatik yan tesirlere bağlı uyku bozukluğu, fazla alkol alanlarda daha sık görülür. Alkol ister arada sırada alınsın, isterse kronik şekilde alınsın uykuda gelen solunum bozukluklarını artırmak suretiyle de uykuyu bozabilir. Detoksifiye edilmiş alkoliklerde aylarca, hatta yıllarca devam eden uyku bozukluğu olabilir; bunların bir süre devam eden çapraz–tolerans nedeniyle barbitürat ve benzodiazepin türü hipnotiklere duyarlıkları da azalmıştır; önceki sayfalarda değinilen sedatif antidepresanlar bu tür uykusuzluk olgularında yararlı bulunabilir.

Uykusuzluk durumunda **kişinin şikayeti** başlıca **dört tipte olur:** (i) Uykuya dalmada zorluk (uykunun latent periyodu diye tanımlanan yatağa yattıktan sonra uyumaya kadar geçen sürenin uzaması). (ii) Uykuya daldıktan sonra uykunun sürdürülmesinde zorluk ve sık olarak uyanma. (iii) Uykuya daldıktan sonra kesintisiz uyumakla beraber uyku süresinin yeterli derecede uzun olmaması (erken

uyanma). (iv) Yeterli süre ve kesintisiz uyumakla beraber uykunun rahat ve dinlendirici nitelikte olmaması (kişinin kendini sabahleyin dinlenmiş hissetmemesi). Birinci tipte şikayeti olanlarda etkisi çabuk başlayan kısa etki süreli bir hipnotik ilaç (triazolam gibi) vermek gerekir. Diğer durumlarda seçilecek ilacın etki süresi yeterli derecede uzun olmalıdır. Ancak, etki süresi uzadığı oranda kişinin uykudan sonra zinde bir şekilde kalkma olasılığı azalır.

Yukarıda belirtilen uyku bozukluğu gruplarından bazılarında ilaçla tedavi, tek tedavi yöntemi değildir ve **farmakolojik-olmayan tedavi yöntemleri,** ilaçla tedaviden daha fazla tercih edilirler. Örneğin psikoterapi, uyku "hijyeni" nin düzeltilmesi, yaşlıların uykusuzluğunda uyku saatine yakın olmamak koşulu ile günlük hareketliliğin ve ekzersizin artırılması ve gündüz kısa süreli uyumalardan hastanın vazgeçirilmesi (uyku kısıtlaması) geceki uyku bozukluğunu sıklıkla düzeltir.

Hipnotik ilacın yaptığı uyku, fizyolojik fonksiyonlarda oluşturduğu değişiklikler, amnezi ve rüya görme ile birlikte olması gibi özellikleri yönünden normal uykuya benzer. Fakat kişi normal uykudan genellikle zinde bir şekilde kalktığı halde, ilaca bağlı uykudan uyanan kimsede, vücuttan henüz elimine edilmemiş ilaç fraksiyonuna bağlı olarak; birkaç saat, hatta o gün boyunca devam eden bir uyuşukluk hali kalabilir. Buna **artık-etki** (asıntı, hangover) adı verilir. Kısa etkili ilaçların bu sakıncası düşük derecededir.

Uykunun fizyolojik ve nörofizyolojik yönü

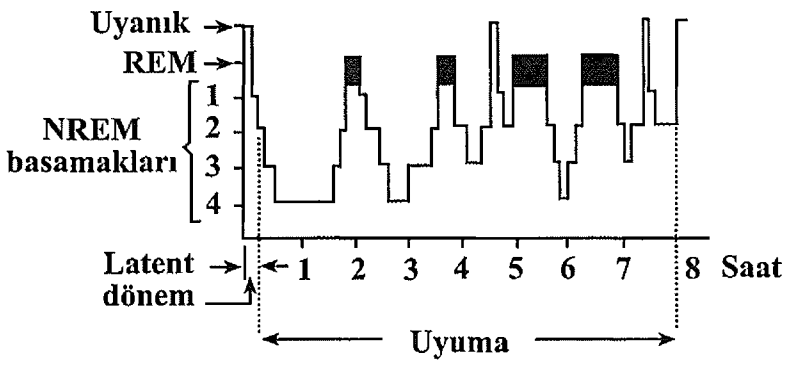
Uyku organizmanın sadece dinlenmesine olanak veren bir hareketsizlik hali değil, fakat aynı zamanda onun "restorasyonuna" (günün verdiği yorgunluk, stres ve yıpranmadan kurtulup önceki güne başlarkenki zindeliği tekrar kazanmasına) olanak veren bir durumdur. Yavaş dalgalı uyku esnasında vücutta protein sentezinin, hücre mitozunun ve büyüme hormonu salgılanmasının arttığı gösterilmiştir. Adrenalin ve kortikosteroidler gibi katabolik hormonların salgısı ise uyku sırasında azalır. Aynı zamanda solunum merkezleri üzerinde beyin korteksinin yaptığı stimülasyon azalır; bu merkezlerin CO_2'ye ve oksijen azlığına duyarlığı düşer. Bazal metabolizma (metabolizma hızı) azalır. Kronik uykusuzluk kişinin çalışma gücünü, işindeki performansını ve psikomotor yeteneklerini ileri derecede kısıtlar.

Bir zamanlar uykunun periferden beyine giden duyusal uyarıların azaltılmasına ve beyinde günlük etkinlik sonucu bazı endojen maddelerin birikmesine bağlı pasif bir fenomen olduğu sanılmıştır. Fakat deney hayvanlarında, beyindeki belirli çekirdeklerin veya ufak alanların stimülasyonunun uyku oluşturması ve bunların tahribinin uykusuzluğa yol açması gibi gözlemler uykunun gerçekte aktif bir fenomen olduğunu düşündürmektedir.

İnsanda uyanıklık halinde EEG; düşük voltajlı hızlı (desenkronize) etkinlik ile senkronize alfa etkinlik (8–13 Hertz) arasında değişir. Uyuyan deneklerde, EEG ile beyinin elektriksel durumunu, elektrookülogram (EOG) ile göz hareketlerini ve elektromyogram (EMG) ile kas tonusunu gözlemek suretiyle uyku süresince yapılan incelemeler; uykuda SSS'nin etkinliğinin **iki türlü değişim gösterdiğini** ve bu değişimlerin **birbirini periyodik olarak izlediğini** ortaya koymuştur. Bu periyodik değişmeler **uykunun münavebe ile ortaya çıkan iki dönemini** oluştururlar.

Dönemlerden biri **REM* dönemi**dir; buna paradoksik uyku dönemi de denilir. Bu dönemde SSS, hiperaktivite gösterir; EEG'de uyanıklık ritmine uyan düşük voltajlı karma frekanslı bir trase gözlenir. Göz (ekstaoküler) kasları hariç, bütün çizgili kasların tonusu (özellikle boyun kaslarındaki) ileri derecede azalmıştır ve göz kasları aralıklı bir biçimde hızlı kasılmalar gösterir. Rüyaların çoğu (%70 –80'i) bu dönemde görülür. Nabız, solunum hızı ve kan basıncı değişkenlik gösterir; nabız genellikle hızlanmıştır. Ön ve arka hipofiz hormonlarının, kakekolaminlerin ve 17–hidroksikortikosteroidlerin plazma düzeyi yükselir. Erkeklerde peniste ereksiyon olur.

Diğer dönem **NREM** dönemi**dir. Bu dönemde EEG'de, SSS'nin elektriksel etkinliğinin senkronizasyo-



Şekil 60.1 Genç bir erişkinde gece uykusunun olağan kalıbı. Başlangıçta kısa bir latent periyoddan (uykuya dalma süresinden) sonra, REM olmaksızın NREM döneminin ilk basamaklarından geçilerek dördüncü basamağına girilir. Sonra periyodik olarak REM ve NREM dönemlerine geçilir. Uykunun sonuna doğru (gece uykusunda sabaha karşı) REM'de kalınan süre uzar ve arada uyanma olabilir (Nicholson, 1979'dan yararlanarak hazırlanmıştır).

* İngilizce "rapid eye movement" deyimindeki sözcüklerin ilk harflerine göre adlandırılmıştır.

** İngilizce "non–rapid eye movement" deyimindeki sözcüklerin ilk harflerine göre adlandırılmıştır.

nuna (azalmasına) bağlı yüksek amplitüdlü yavaş dalgalar ve iğcikler gözlenir, göz küreleri esas itibariyle hareketsizdir, kas tonusu biraz azalmıştır. Nabız ve solunum yavaşlamıştır. Beyin kan akımı artmıştır. İnsan ve maymunlarda NREM dönemi, EEG'nin durumuna göre 1'den 4'e kadar numaralandırılan **dört basamak**tan oluşur. Son iki basamak (3 ve 4), **delta dalgalı uyku veya yavaş dalgalı uyku** diye de adlandırılır; bu sırada SSS'deki elektriksel etkinlik en düşük derecededir. Dördüncü basamak en derin uyku dönemidir. Görece seyrek görülen, uykuda gezinme ve çocuklardaki gece terörü gibi olaylar bu dönemde olur.

Genç erişkin bir kimse uyumaya başlarken gevşeme ve gözleri kapama sırasında EEG'de alfa etkinlik egemen olur. Sonra alfa ritmi kaybolur. EEG'de yavaşlama olur ve NREM dönemi ile uyuma başlar. Bu dönemin birinci basamağında kişi gerçekte yarı–uyur durumdadır. Sonra EEG trasesinde uyku iğcikleri ve K kompleksi belirir. Bu,ikinci basamağa girildiğini ve gerçek uykunun başladığını gösterir. Uyumak üzere gözleri kapama ile bu basamağa girme arasında geçen süre **uykuya dalmanın latent dönemi** olarak kabul edilir. Genellikle uykuya daldıktan sonra yarım saat içinde NREM döneminin en derin basamağı olan dördüncü basamağa girilir. Daha sonra uykunun derinliği azalır ve uykunun başlangıcından yaklaşık 70–100 dakika sonra ilk REM dönemine geçilir; bu, 5–10 dakika devam eder. Bundan sonra NREM ve onu izleyen REM'den oluşan ve yaklaşık 80–100 dakika süren **sikluslar** (döngüler) uyku sırasında peşpeşe 4–6 kez meydana gelir. REM'in toplam süresi, uykunun toplam süresinin %20–25'i kadardır. NREM'in ikinci basamağının göreceli süresi ise %50 ve üçüncü ve dördüncü basamaklarınınki (birlikte) %20 ve birinci basamağınınki %5–10 kadardır. Bir gecelik uyku esnasında gelişen REM–NREM sikluslarının seyri Şekil 65.2'de gösterilmiştir.

Uykunun ilk yarısında NREM'in derin basamakları egemen durumdadır. Uykunun ikinci yarısında NREM uyku süresi kısalır ve üçüncü basamaktan dördüncüye inilmeden REM'e geçilir; REM döneminin süresi ise genellikle uzar. Bazı patolojik durumlarda (narkolepsi ve depresif hastalık gibi), bazen uyku kalıbının başlangıç kısmında sıra değişikliği olur; şöyleki kişi uyanıklık halinden sonra NREM yerine REM dönemine girer ve daha sonra NREM dönemine geçer.

Uyku kalıbı **yaşa göre değişkenlik** gösterir. Prematürelerde ve yenidoğanlarda uyku süresinin %60–80'i REM içinde geçirilir. Yaşamın ilk yılı boyunca REM'in süresi devamlı azalır ve ilk yaşın sonunda REM uykusunun toplam uyku süresi içindeki oranı %20–25'e iner. Bu durum ileri yaşlara kadar devam eder. Çocuklar NREM'in daha fazla bir kısmını üçüncü ve dördüncü basamak içinde yani daha derin uyuyarak geçirirler. Bu derin uyku basamaklarının toplam uyku içindeki oranı da çocukluktan sonra giderek azalmaya başlar. Yaşlı kimseler uyku esnasında dördüncü basamağa hiç girmezler ve bunlarda REM'in göreceli süresi artar. Yaşlılarda uyku sırasında daha sık ve daha uzun süren uyanmalar olur. Yaşla gelen değişiklikler, genellikle **kadınlarda** erkeklerden fazla olur.

Kedilerde uyku sırasında REM döneminin oluşması engellenirse, hayvanın uykudan dinlenmiş olarak uyanmadığı, hayvanda zamanla psikoza benzer bir durum geliştiği, agresif ve ajite bir davranış oluştuğu saptanmıştır. İnsanda REM ve NREM dönemlerinin (özellikle 4. basamağın) uykunun sağladığı dinlenme ve zindeleşme (restorasyon) yönünden önemi henüz tam olarak belirlenmemiştir.

Uyku ilaçlarının uyku kalıbına etkileri

Yukarıda belirtilen yöntemlerle **uyku laboratuvarlarında** incelenen hipnotik ilaçlar uykuya dalma süresini kısaltırlar. **NREM uyku** ile ilgili olarak ikinci basamağı uzatırlar, fakat yavaş dalgalı uyku (3.+ 4. basamak) süresini kısaltırlar. Hipnotik ilaçlar **REM üzerine olan etkileri bakımından** ise ikiye ayrılırlar: (i) Bazı ilaçlar REM dönemlerini belirgin derecede kısaltırlar; bunlar barbitüratlar, glutetimid, metiprilon ve metakalon'dur. Sayılan ilaçlar birkaç hafta süre ile kullanılıp daha sonra birden kesilirlerse, REM dönemi, «rebound» fenomeni nedeniyle belirgin derecede uzar ve kişi geceleri sık olarak kabus (korkulu rüyalar) görmeye başlar. Bu durumun kişiyi, ilaca tekrar başlamaya zorladığı ve bağımlılığı pekiştirdiği ileri sürülmüştür. Uzun süre ilaç kullananlarda hipnotik etkiye karşı tolerans gelişmesi nedeniyle ilacın hipnotik etkisinin sabaha karşı kaybolması sonucu, rebound olayının ve buna bağlı korkulu rüyaların, uykunun sonuna doğru her gece ortaya çıkması da mümkündür. (ii) Diğer bazı hipnotik ilaçların REM döneminin süresini yukarıdaki ilaçlar kadar belirgin derecede azaltmadıkları ileri sürülmüştür. Bunların bir süre kullanıldıktan sonra birden kesilmeleri sonucu «rebound» uzama daha düşük oranda görülür. Bu ikinci gruptaki ilaçlar arasında bazı benzodiazepin türevi ilaçlar (flurazepam, nitrazepam, diazepam ve klordiazepoksid) ve kloral hidrat bulunur. Ancak REM üzerine olan etki ve rebound uzama açısından, iki ilaç grubu arasındaki farkın ilk yapılan çalışmalarda saptandığı kadar fazla olmadığı daha sonraki incelemelerde görülmüştür. REM üzerindeki etki doza bağımlı olabilir; örneğin metakalon'un ufak dozda (150 mg) verildiğinde REM'i fazla değiştirmediği gözlenmiştir.

İyi bir uyku ilacının REM/NREM kalıbını ve toplam REM süresinin toplam uyku süresine oranını değiştirmemesi istenir. Kardiyovasküler sistemde aşırı etkinliğe yol açan durumlardan sakınmaları gereken koroner kalp hastalarında REM'i fazla etkilemeyen ve onda «rebound» uzama yapmayan hipnotik ilaçların tercih edilmesi uygun olabilir. Ancak sözkonusu hastalarda iki grup ilaçla karşılaştırmalı bir deneme yapılmamıştır.

Uyku ilaçlarının dolaylı komplikasyonları

Uyku ilaçlarının davranışta yaptıkları değişiklikler, daha önce belirtildiği gibi, kişinin **kaza yapma** ve ayrıca

kazaya maruz kalma olasılığını artırır. Uyku ilacı alanlarda, özellikle yaşlılarda, ilacın yaptığı ataksi ve konfüzyon sonucu **düşme ve buna bağlı kırık riski artar.** Uykuda iken uyandırılabilme eşiği yükseldiği için, esasında yararlı olan bu durum, kişinin yangın, ağrı, dolu mesane, bebeğin ağlaması gibi hemen uyanmayı gerektiren durumlarda uyanamaması nedeniyle istenmiyen olaylara neden olabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astma, burun tıkanıklığı ve diğer bazı solunum yolu hastalıklarında uykusuzluk vardır. Ancak bu durum, hasta uyuduğunda solunum fonksiyonunun daha da bozulmasına bağlıdır. Uyku ilaçları bu bozulmayı düzeltmedikten başka artırabilirler. Ayrıca uyku ilaçları, yukarıda belirtildiği gibi, uyku apnesi/hipopnesi ve benzer durumları olan kimselerde apne olasılığını artırabilirler. Geceleri horlayan hipertansiyonlu kişiler, özellikle **obez olanlar veya erkekler,** uyku ilaçlarına bağlı solunum bozulmasına özellikle duyarlıdırlar.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. BARBİTÜRAT MÜSTAHZARLARI.

a) Fenobarbital müstahzarları:
- Luminal Tablet (Bayer): 100 mg fenobarbital, 10 tablet/kutu
- Luminaletten Tablet (Bayer): 15 mg fenobarbital, 30 tablet/kutu
- Paranox (Sanofi Aventis) : 15 mg fenobarbital ve 120 mg parasetamol, 10 supozituvar/kutu

b) Pentobarbital müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

c) Allobarbital müstahzarları:
- Spasmo-Panalgine Çocuklar İçin Supozituvar (Atabay): 125 mg parasetamol, 30 mg allobarbital ve 25 mg adifenin, 10 supozituvar/kutu

2. ALDEHİD TÜREVİ HİPNOTİK MÜSTAHZARLARI

a) Triklofos sodyum müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

b) Paraldehid müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

3. HİDROKSİZİN MÜSTAHZARLARI
- Atarax Film Tablet (UCB Pharma): 25 mg hidroksizin hidroklorür, 30 tablet/kutu
- Atarax Şurup (UCB Pharma): 10 mg hidroksizin hidroklorür / 5 ml, 200 ml şişe/kutu

4. ANTİHİSTAMİNİK NİTELİKLİ HİPNOTİK MÜSTAHZARLARI

a) Doksilamin süksinat müstahzarları:
- Unisom (Johnson and Johnson): 25 mg doksilamin süksinat, 20 tablet/kutu

b) Difenhidramin hidroklorür müstahzarları:
- Benison Ampul (Osel): 20 mg difenhidramin hidroklorür /2 ml, 100 x 2 ml ampul/kutu

61. Konu
ALKOLLER

İ. Tayfun Uzbay

Giriş • Alkollü İçkiler • Etil Alkolun Farmakokinetiği • Farmakolojik Etkileri • Alkolün Kontrindikasyonları • Akut Alkol Zehir •

Alkoller kimyasal olarak alifatik hidroksil grupları içeren bileşiklerdir. İçki yapımında kullanılan etil alkol kafein ve tütünden sonra dünyada en yaygın kötüye kullanılan psikostimülandır. Alkol etkilerinin insanlar tarafından keşfi ve kullanılması ile ilişkili ilk kaynaklar M.Ö. 3000-4000 yıllarına kadar uzanır. Eski Mısır, Mezopotamya, Yunan ve Roma uygarlıklarında alkolün kullanıldığı, hatta hastalıkların tedavisi için reçete tabletlerine yazıldığı görülmektedir. Etil alkol (etanol)'ün, cilt antiseptiği şeklinde kullanılması dışında, ilaç olarak fazla bir önemi yoktur. Ancak alkollü içkiler şeklinde alınması nedeniyle, bazı kişilerin ilaçtan da sık kullandıkları bir maddeyi oluşturur. Ayrıca, alkolizm diye de adlandırılan alkol bağımlılığı, kişi üzerindeki ve çevresindeki komplikasyonları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Alkol kötüye kullanımı ve alkol tipi bağımlılığın özellikleri Kitabın .... Bölümünde ele alınmıştır. Tıbbi önemi olan diğer alifatik alkoller metanol ve etilenglikol'dür. Ancak bunların keyif verici etkisi yanında, belirgin akut toksik etkileri de vardır ve toksikoloji yönünden önemlidirler.

Alkollü içki kültüründe ve klinikte; alınan alkollü içki miktarı Amerikan literatüründe "içki" (drink) birimi ile ifade edilir. **Bir "içki"** 13 g (yaklaşık 16 ml) saf etanole eşdeğer alkollü içki miktarıdır. Buna göre, viskinin veya rakının yaklaşık 35 ml'si veya bir küçük şişe rakının 1/10'u, şarabın 120 ml'si veya biranın 360 ml'si bir "içki" sayılır. Çeşitli alkollü içkilerin fermentasyon ve distilasyonla üretimine ve alkol içeriklerine Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 921).

ETİL ALKOLÜN FARMAKOKİNETİĞİ

Ağız yolundan alınan alkol, mide-barsak kanalından pasif difüzyonla hızlı bir şekilde ve tam olarak absorbe edilir. Absorpsiyon hızının fazla olması, sıvı olmasına, molekülünün ufak olmasına ve iyonize olmamasına bağlıdır. Alındıktan beş dakika sonra kanda belirir. Aç karna alındığında içilen miktarın yaklaşık %20'si mideden, geri kalanı ince barsaktan absorbe edilir. İnce barsaktan olan absorpsiyonun hızı, mideden olana göre daha fazladır. Normal bir kimsede tek bir dozdan sonra maksimum kan konsantrasyonuna 40-60 dakikada eriştiği halde, gastrektomili hastalarda bu süre yaklaşık 20 dakikadır. Mide dolu olduğu takdirde, mideden absorpsiyon yavaşlar; ayrıca bu durumda midenin boşalma süresinin uzaması nedeniyle ince barsağa geçiş gecikir. İnce barsağa gelen alkolün hepsi buradan absorbe edilir; alkol kolona erişemez. Rektal yoldan uygulandığında, kolon mukozasından da kolayca absorbe edilir.

Alınan içkide alkol konsantrasyonu yüksekse, pasif difüzyonla ilgili konsantrasyon farkının (gradientinin) fazlalığı nedeniyle absorpsiyon daha hızlı olur. Şarap ve bira gibi nisbeten düşük konsantrasyonda alkol içeren içkiler içinden alkol daha yavaş absorbe edilir. İçkideki alkol oranı çok yüksek olursa, pilorospazm gelişir ve alkolün ince barsağa geçişi engellendiği için absorpsiyon gecikebilir. Alkol ve alkollü losyonlar koklandığında, akciğer alveollerinden az da olsa alkol absorbe edilir.

Alkol vücutta bütün sıvı kompartmanlarına kolayca geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Vücut boşluklarındaki sıvılarda (BOS ve aköz hümör gibi) alkol konsantrasyonu kandakine yaklaşık olarak eşittir. Plasentadan fötal dolaşıma kolayca geçer. Fötus kanındaki konsantrasyonu gebe kanındakine eşittir. Alkol yağ dokusunda toplanmaz; yağ/su partisyon oranı 1/30 kadardır. Kadınlarda, vücut yağ oranı daha fazla olduğu için, etil alkolün sanal dağılım hacmi erkeklerdekinden biraz daha azdır (kadınlarda 0.6 l/kg, erkeklerde 0.7 l/kg). Bu ve diğer bir nedenle (bkz. s. X) aynı miktar alkol alan aynı vücut ağırlığındaki bireylerde kan alkol düzeyi; kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek olur. Ayrıca kadınların vücut ağırlığı genelde erkeklerinkinden daha az olduğundan bu da aynı miktar alkol alan kadın ve erkek arasındaki konsantrasyon farkında rol oynar.

Vücuda giren alkolün %98'i biyotransformasyon suretiyle elimine edilir. Vücuda fazla alkol girmişse bu oran %90'a kadar inebilir. Geri kalan kısmı, akciğerlerde alveollerden nefese atılmak, böbreklerden idrar içine itrah edilmek ve ter bezleri tarafından salgılanmak suretiyle uzaklaştırılır. Ekspirasyon havasındaki alkol konsantrasyonu, kandaki konsantrasyonu, gecikmeksizin ve düzenli bir oranda yansıtır; aradaki oran 1: 1300 kadardır. Bu nedenle nefesteki alkol kandaki miktarın oldukça iyi bir göstergesidir. Bu özellik idrardaki alkol için pek geçerli değildir.

Alkol esas olarak **karaciğerde** ve daha ufak ölçüde diğer dokularda metabolize edilir. Diğer dokular içinde alkolün en fazla metabolize edildiği yer mide mukozasıdır. Alkolün biyotransformasyonunda **birinci** basamak, asetaldehide oksidlenmesidir. Bu olay sıfır derece kinetiğine göre, alkol konsantrasyonundan bağımsız bir hızda cereyan eder. Söz konusu dönüşüm iki yolak üstünden olur:

(i) Alkol dehidrojenaz (ADH) yolağı: Bu enzim esas olarak karaciğer hücrelerinde sitoplazma içinde bulunan ve çinko içeren sitosolik bir enzimdir. **Mutad dozda alkol alındığında dönüşüm bu yolak üstünden olur;** fazla miktarda alkol alınmışsa, büyük kısmı gene bu yolak üze-

rinden metabolize edilir; enzimin Km değeri oldukça düşüktür (0.26-2mM). Reaksiyon aşağıdaki denkleme uyar.

$$CH_3.CH_2.OH + NAD^+ \xrightarrow{\text{Alkol dehidrojenaz}} CH_3CHO + NADH + H^+$$

Görüldüğü üzere alkolün oksidasyonu, nikotinamid adenin dinükleotid kofaktörü'nün (NAD^+'nin), NADH'ye indirgenmesi olayına kenetlidir. İndirgenmiş NADH'nin NAD^+'ye rejenere olması, ileride daha ayrıntılı olarak değinildiği gibi, alkolün biyotransformasyonunda hızkısıtlayıcı etkeni oluşturur. Bu nedenle; bu olaya kenetli yukarıdaki reaksiyon etanol metabolizmasında **hız kısıtlayıcı** basamaktır. NAD^+ rejenerasyonu (NADH'nin oksidlenmesi) olayı, karaciğer hücresinde piruvatın laktat'a, oksaloasetatın malat'a indirgenmesi ve benzeri indirgenme olaylarına kenetlenmiş bir şekilde olur. Bu nedenle, alkol alındığında hepatositlerde **piruvat/laktat oranı** 6.5 kez azalır. Kronik olarak fazla alkol alanlarda hepatositlerin oksijen ve ATP tüketimi hızlanır. NAD^+'nin rejenerasyon hızının kısıtlı olması nedeniyle NADH/NAD^+ oranı yükselir. Yağ asidleri ve ürik asid birikir. Piruvatın azalması nedeniyle glukoneojenez bloke edilir. Hepatositlerde oksijen tüketiminin artması ve alkolün solunumu deprese etmesi nedeniyle hipoksemi yapabilmesi; karaciğer lobülleri içinden akıp sentrilobüler bölgeye gelen kanın oksijen tansiyonunun azaltır ve bu bölgede kronik alkol alımının tipik bir bulgusu olan dejenerasyon ve nekroza neden olur.

ADH'nin **üç sınıfı** tanımlanmıştır. Yukarıda sözü edilen, sınıf 1 ADH'dir. Bu tür ADH'yi kodlayan üç gen ayırt edilmiştir. ADH_1, ADH_2 ve ADH_3 genleri diye adlandırılan bu genler sınıf 1 ADH enziminin sırasıyla alfa, beta ve gama alt-birimlerini kodlarlar. Son iki alt-birimi kodlayan ADH_2 geni ve özellikle ADH_3 geni polimorfizm gösterir. Bu durum alkolün asetaldehide dönüşme hızının bireyler arasında, kısıtlı bir ölçüde de olsa farklılık göstermesine katkıda bulunur (bkz. 65. Konu).

ADH_3 polimorfizmi popülasyonun %40-50'sinde, ADH_2 polimorfizmi ise %10'dan azında görülür. Polimorfik iki alel $gama_1$ ve $gama_2$ olarak adlandırılmıştır. $Gama_1$ fenotipi alkolün hızlı yıkılması ve $gama_2$ fenotipi yavaş yıkılması ile ilişkilidir. $Gama_2$ için homozigot olanlarda alkolizm, $gama_1$ için homozigotlarda ise alkole bağlı uç-organ (karaciğer gibi) bozukluğu ve orofarenks kanseri daha sık görülür. Öte yandan orta derecede (günde 1-2 "içki") alanlarda görülen plazma yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyi yükselmesi ve myokard infarktüsü riski azalması, $gama_2$ homozigotlarda diğer fenotiplere göre daha fazladır (Hines ve diğ., 2001).

(ii) Mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazlar: Karaciğerde endoplazmik retikulumda yerleşmiş olan bu enzimlerin etil alkolün oksidasyonunu yapan bölümüne, mikrozomal etanol oksidleyici sistem (MEOS) adı verilmiş ve daha sonra bunun CYP2E1 enzimi olduğu anlaşılmıştır. Alkolü oksidleyen mikrozomal oksidazın K_m değeri, önceki enziminkinden 4-40 kez daha yüksektir; bundan dolayı CYP2E1'in az veya orta dozda alman alkolün oksidasyonuna katkısı önemli değildir; alkol konsantrasyonu yükseldiğinde ve artan bir ölçekte devreye girer. Kronik olarak alkol alanlarda bu enzim oto-indüksiyona uğrar. Bu yolak üzerinden olan oksidlenmeye, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH'nin) NADP+'ye oksidlenmesi eşlik eder ve olay aşağıdaki denkleme uyar:

$$CH_3.CH_2.OH + NADPH + H^+ + O_2 \xrightarrow{\text{CYP2E1}} CH_3CHO + NADP^+ + H_2O$$

Alkolün oksidasyonunda **ikinci basamak**, asetaldehidin asetik aside dönüşümüdür. Asetaldehidin %90'dan fazlası bu reaksiyona girer. Olayı NAD'ye bağımlı mitokondriyel bir enzim olan **aldehid dehidrojenaz** (ALDH) kataliz eder; bu olaya karaciğer mikrozomal enzimlerinin katkısı düşük derecededir. İkinci basamaktaki dönüşümün hızı, birincininkinden çok daha fazladır; bundan dolayı, alkol alındıktan sonra vücutta asetaldehid birikmez; bu maddenin kandaki konsantrasyonu alkolünkinin %1'i kadardır. Alkoliklerde muhtemelen mitokondrilerin bozulmasına bağlı olarak asetaldehid oksidasyonu yavaşlar. Asetaldehidden oluşan asetik asid kısmen metabolize edilerek ve suya dönüşür.

Asetaldehid'in büyük kısmının oksidlenmesinden sorumlu ALDH türü, $ALDH_2$ enzimidir; bu enzim de **polimorfizm gösterir.** Bunun da iki formu (izoenzimi) vardır. Bunlardan biri ($ALDH_2$), pratik bakımdan inaktif sayılabilecek kadar düşük etkilidir; buna sahip olan kişiler, normal (hızlı) forma sahip olup da disülfiram almış kişilere eşdeğerdir. Düşük etkinlikli bakımından homozigot veya heterozigot olan **yavaş inaktivatör bireyler**, az miktarda alkol aldıklarında bile, kanda asetaldehid birikeceğinden kolayca kızarma ve diğer asetaldehid reaksiyonu belirtileri ortaya çıkar. Düşük etkinlikli alel sıklığı Japonya'da araştırılmış ve alkole bağlı karaciğer hastalığı olanlar arasında %7 bulunmuştur; kontrol grubunda bu oran %35'tir. Bu durum, düşük etkinlikli genotipin, alkolik karaciğer hastalığına karşı koruma sağladığını gösterir. Bu genotipi olan yavaş inaktivatörler alkole dayanıksız olduğundan, genotipin alkolizme karşı koruma sağlaması olasılığı da vardır. Düşük etkinlikli $ALDH_2$ aleli doğu Asya ırklarında nisbeten sıktır (Japonlarda %24, Çinlilerde ve Korelilerde aşağı yukarı %15'tir). Yavaş inaktivatörlerde, klorpropamid ve tolbutamid gibi hafif $ALDH_2$ inhibitörü oral antidiyabetikler asetaldehid reaksiyonuna neden olabilir (bkz. 13. Konu). Avrupa ırklarında ve Türklerde normal (hızlı) asetaldehid inaktivasyonu yapan enzim formu ($ALDH2_1$) aşağı yukarı %100 oranında bulunur (Goedde ve diğ., 1992).

Alkol metabolize eden karaciğer dışı dokulardan en önemlisi olan **mide mukozasında**, alkol dehidrojenaz etkinliğinin, **kadınlarda** erkeklerdekinin yaklaşık yarısı kadar ve mide mukozasından absorbe edilen alkolün oradaki yıkılma hızının erkeklerdekinin yaklaşık 1/4'ü kadar olduğu saptanmıştır. Erkek ve kadınlar arasındaki sözü edilen duyarlık farkı, kısmen bu olaya dayanır.

Alkoliklerde CYP2E1 **indüklenir**; fakat alkol, vücutta bulunduğu süre boyunca bu enzim akut olarak **inhibe**

edilmiş durumdadır. Bu durum, alkolün diğer bazı ilaçlarla (örneğin barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi) karmaşık bir şekilde etkileşmesine neden olur (bkz. 64 ve 65. Konular).

Alkolün asetaldehide dönüşümü alkol konsantrasyonuna bağlı olarak hızlanır. Konsantrasyon 100 mg/100 ml düzeyine eriştiğinde hız maksimuma erişir; bundan sonra konsantrasyon artsa bile alkolün biyotransformasyon hızı sabit kalır. Bunun nedeni enzimin doygunluğa erişmiş olması değil, fakat hidrojen akseptörü olarak gerekli **NAD^+ koenziminin NADH'den rejenerasyon hızının kısıtlı olmas**ıdır. Normal bir kimsede saatte ortalama 150 mg/kg alkol metabolize edilir; bu 70 kg ağırlığındaki bir erişkinde saatte yaklaşık 11 g (veya 2/3 "içki") alkol yıkıldığını gösterir. Buna göre normal bir erişkin yarıyarıya sulandırılmış rakının yaklaşık 50 ml'sini bir saatte inaktive edebilir. Ancak alkol metabolizmasının maksimum hızı bireyler arasında oldukça fazla farklılık gösterir. Alkoliklerde veya non-adiktif şekilde kronik alkol alanlarda alkolün biyotransformasyon hızı, enzim indüksiyonu nedeniyle, fazlalaşmıştır. İntravenöz yoldan 1-2 g/kg dozunda verilen fruktoz, alkol yıkımında çabuk başlayan bir artma yapar. Açlık ve proteinden fakir diyet alkol metabolizmasını yavaşlatır.

Alkol dehidrojenaz ve aldehid dehidrojenaz enzimlerinin genetik polimorfizmine ve etnik gruplar arasındaki etkinlik farklılığına 13. Konuda değinilmiştir.

Bir gram alkolün metabolize edilmesi 7 **kilokalori**lik enerji oluşturur; bunun 2/3'si asetik asidin yıkılması sırasında olur. Bu duruma göre alkolün kalori değeri karbonhidrat ve proteinlerinkine (4 kilokalori/g) göre daha yüksek, fakat yağınkine göre (9 kilokalori/g) daha düşüktür. Bu açıdan alkol besleyici bir madde olarak kabul edilebilir. Alkolikler günde alkol şeklinde 1800-2000 kilokalori alabilirler ki bu, istirahat halindeki bir insanın bir günlük kalori gereksinmesine eşittir.

Etil alkol alındığı miktara ve kandaki konsantrasyonuna bağlı olarak santral sinir sisteminde öforiden koma ve ölüme kadar değişen etkilere neden olur (Bknz. Tablo 61.2).

ETİL ALKOLÜN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Alkolün en önemli etkileri santral sinir sistemi üzerinde yaygın depresyon ve bu arada disinhibisyon yapmasına bağlı olarak oluşan davranışsal etkilerdir. Yüksek dozda vücuda girdiğinde genel anestezi oluşturur; fakat bu amaçla kullanılmaz. Cerrahi anestezi yapan dozu, öldürücü (bulber paralizi yapan) dozuna çok yakındır. Aradaki fark birbitüratlarda olduğundan düşüktür.

1. Davranış üzerine etkiler: Alkol ufak miktarda alındığında hafif sedasyon yapar. Kişide anksiyete, endişe, sıkılganlık ve sorumluluk duygusunu azaltır; öfori oluşturur. Davranışı baskı altında tutan moral inhibisyonu hafifletir ve baskı altında tutulan içgüdülerin, isteklerin ve eğilimlerin eyleme dönüşümünü kolaylaştırır. Başlangıçta, konuşma ve hareket etme eğilimini artırır; disinhibisyona bağlı eksitasyon yapar. Yukarıda belirtilen durum, eğlenme vesilesiyle toplanmış bir toplulukta (örneğin düğünde veya partide) belirgin olarak oluşur. Eğer kişi az miktarda alkolü evinde yatmadan önce uykuyu kolaylaştırmak için almışsa meydana gelen etkiler sedatif ve hipnotik ilaç alındığında oluşanlardan pek farklı olmaz. Bu nedenle alkolün psişik etkisi çevreye, beklentiye ve alınış amacına göre bir dereceye kadar farklılık gösterebilir. Alkol, kişide kendini kontrol ve özeleştiri yeteneğini azaltır. Usa-vurma yeteneğini bozar.

Alkolün etkisi altında kognitif yeteneklerde azalma olur. Zihinden aritmetik işlem yapılması zorlaşır; beceri isteyen işlerin hatasız yapılması zorlaşır ve psikomotor testlerde başarı oranı düşer. Atletik performansı alkol düşürür. Ancak aşırı inhibisyon ve çekingenlikten doğan bir baskı altında yapılan bazı işler az miktarda alkol alındıktan sonra daha iyi yapılabilir. Sosyal strese bağlı kardiyovasküler cevapları, tip A kişilikli kimselerde hafifletebilir.

TABLO 61.2

Kandaki alkol konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan santral etkiler

Kandaki konsantrasyon (mg/100 ml)	Etkiler
50–80[1]	Öfori, hafif motor bozukluklar, zihinsel etkinlikte azalma
80–100	Nistagmus, beceri isteyen işlerin yapılmasında aksama, araba sürme yeteneğinin bozulması, EEG'de alfa dalgalarının aktivasyonu.
100–200	Emosyonel düzensizlik, motor koordinasyonun ileri derecede bozulması (ataksi, yalpalama), EEG'de alfa dalgaların frekansının azalması, daha sonra yavaş dalga periyodlarının belirlenmesi.
200–300	Konfüzyon, geveleyerek konuşma, amnezi.
300–400	Stupor ve koma.
400–500	Koma, ileri derecede solunum depresyonu, bazen ölüm.
500 <	Kesinlikle ölüm.

1. 80 mg/100 ml, yaklaşık olarak, 60 ml rakı veya viski veya iki şişe (1000 ml) bira içtikten sonra oluşan konsantrasyonu temsil eder.

Alkolün ve taşıt kullanmanın çağımızda çok kişinin günlük yaşamına girmesi nedeniyle, alkollü iken taşıt kullanmaya bağlı kazalar önemli bir sosyal sorun oluştururlar. Trafik kazalarının büyük bir oranında sürücünün veya yayanın alkol almış olduğu saptanmıştır. Trafik kazası yapma olasılığı, kan alkol konsantrasyonuna bağlı olarak eksponensiyel bir şekilde artar. Taşıt kullanamayacak kadar sarhoş olmanın sınırını, sarhoşluğun hafif kademesinde psikolojik testler veya basit nörolojik muayenelerle saptamaya olanak yoktur. Bu sınırın yasal olarak saptanması, birçok ülkede kanda alkol konsantrasyonunun ölçülmesi suretiyle yapılır. Buna olanak yoksa, nefeste veya idrarda alkol ölçümü yapılır. İngiltere gibi bazı ülkelerde söz konusu sınır kanda 80 mg/100ml'dir. Bazı yerlerde de bu sınır 150 mg/100ml gibi nisbeten yüksek bir değerdir. Sonuncu değer, alkollü durumda taşıt kullananlara karşı gereksiz bir hoşgörüyü yansıtır. Türkiye'de 16.6.1985 gün ve 18786 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Karayolları Trafik Yönetmeliğinin 110. maddesine göre, sürücülerin kanda 50 mg/100ml (yönetmelikteki ifadesiyle 0.5 promil) sınırını aşmayacak kadar alkollü içki almalarına müsaade edilir.

Alkol, serebeller fonksiyonu nisbeten belirgin şekilde bozar. Pratik bir serebeller fonksiyon testi, deneğin gözleri kapalı iken, bir ayağını diğerinin hemen önüne koymuş durumda yalpalamadan durabilmesidir. Bu test alkolün kan konsantrasyonu arttıkça progresif bir şekilde bozulur. Etanol iç kulaktaki denge organını da bozar; buna bağlı olarak pozisyonel nistagmus yapabilir.

Alkolün, afrodizyak etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Moral inhibisyonu ve çekingenliği kaldırdığı için cinsel arzuyu ve girişimciliği artırabilir. Ancak, erkeğin seksüel eylemde performansını artırmaz; fazlaca miktarda alınmışsa cinsel performansı düşürür.

2. Kardiyovasküler etkisi: Alkol alındığında cilt damar yatağında genellikle belirgin vazodilatasyon olur. Periferik damar rezistansı düşer. Ciltte kızarma olur ve terleme artar. Benzer ilaçlar (barbitüratlar gibi) eşit derecede davranışlar üzerinde depresyon oluşturan dozlarda vazodilatasyon yapmazlar. Bu iki bulgu, alkolün ufak dozda alındığında yaptığı vazodilatasyonun santral etkiden ziyade damar düz kası üzerindeki direkt etkiye bağlı olduğunu düşündürür. Son zamanlarda yapılan incelemeler alkolün yaptığı vazodilatasyonun, ondan oluşan asetaldehide bağlı olduğunu göstermiştir. Asetaldehid oldukça güçlü vazodilatör bir maddedir; ufak miktarda i.v. infüzyonu, belirgin vazodilatasyon ve zonklayıcı başağrısı yapabilir.

Alkol cilt damarlarında oluşan vazodilatasyon nedeniyle kişiye ısınma duygusu verir. Bunun için soğuk mevsimlerde dışarı çıkmadan önce, üşümeyi azaltmak amacıyla alkol alınması tavsiye edilir; fakat bu yanlış ve sakıncalı bir tavsiyedir. Vazodilatasyon ciltte ısı kaybını artırır. Alkol, soğukta kalındığında kolayca hipotermi oluşmasına neden olur ve donmayı kolaylaştırır.

Alkol koroner ve serebral kan akımlarını artırmaz. Alkolün angina'lı hastalarda EKG'de bir değişiklik yapmaksızın ekzersize bağlı ağrıyı azalttığı ve önlediği saptanmıştır. Bunun, alkolün periferik damar rezistansını düşürerek kalbin yaptığı işi azaltması ile veya anginal nöbeti tetikleyen psişik gerginliği gidermesi ile ilgisi olabilir. Alkol mutad miktarlarda alındığında analjezik etki yapmaz. Sıçanlarda, alkol alan insanlarda oluşan düzeye uyan konsantrasyonlardaki alkolün in vivo deneylerde pial damarlarda büzülme ve in vitro deneylerde serebral arterlerde spazm yaptığı saptanmıştır.

Ufak dozda veya aşırı dozda alkol alındığında kalp atış hızı azalabilir; bunun asetaldehide bağlı olması muhtemeldir. Orta miktarda alındığında, genellikle kan basıncı düşmesine bağlı olarak gelişen refleks sempatik uyarı nedeniyle, kalp hızını ve atış hacmini artırabilir.

Orta veya fazla miktarda alkol uzun süre alındığında myokard kontraktilitesinde azalma olur; bu etkinin asetaldehidin myokardda sempatik sinir uçlarındaki noradrenalin deposunu azaltmasına (deplesyona) bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum myokard fonksiyonu normal düzeyde olanlarda kısa sürede bir sorun oluşturmayabilir.

Yukarıda belirtilen ve genellikle vazodilatör olan bölgesel etkisi dışında, alkolün periferik damar rezistansını artırıcı etki potansiyeli de vardır. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda günde 20 ml'nin üstünde aşırı ve sık alkol alınması kan basıncını yükseltir ve ilaçlarla düşürülmesini zorlaştırır (bkz. 38. Konu).

Deneysel incelemeler, alkole maruz kalan damar endotel hücrelerinde endojen doku plazminojen aktivatörü (t-PA, tissue plasminogen activator) üretiminin arttığını göstermiştir. Orta derecede, uzun süredir alkollü içki kullananlarda plazma t-PA düzeyinin, hiç içmeyenlere veya seyrek içenlere göre yaklaşık %30'a varan bir oranda yükselmiş olduğu bulunmuştur (Ridker ve diğ., 1994).

Uzun süre orta miktarda (günde en az 1 "içki" gibi) alkollü içki alanlarda myokard infarktüsü riski azalır. Azalma ADH_3 $gama_2$ aleli bakımından homozigot olan ve alkolü yavaş yıkan erkeklerde en fazla olmaktadır (göreceli risk 0.14 (0.04-0.45 GA%95) (Hines ve diğ., 2001).

3. Solunum üzerine etkisi: Oluşan asetaldehide bağlı olarak ufak ve orta dozdaki alkol, solunum merkezini stimüle eder; solunumu hızlandırır. Aşırı dozda alındığında, kendi etkisi üstün gelir ve solunumu belirgin derecede deprese eder. Akut alkol zehirlenmesinde başta gelen ölüm nedeni solunum durmasıdır.

4. Emetik etki: Aşırı dozda alkol alındığında bulantı ve kusma gelişir. Bu, akut alkol intoksikasyonunu önleyen "yararlı" bir etki gibi gözükür. Ancak mide içeriğinin aspirasyonu ile pnömoni ve bazen boğulmaya neden olabilir. Emetik etkinin alkollü içkinin mideyi tahrişine bağlı olması yanında, santral sinir sisteminde kusma ile ilgili merkezlerin uyarılmasından ileri gelmesi de muhtemeldir. Nitekim i.v. yoldan infüzyonla alkol verilmesi sırasında bulantı ve kusma sık görülen bir yan tesirdir.

5. Gastrointestinal sistem üzerine etkileri: Alkol iştahı artırır. Bunda alkollü içkinin lezzeti, öfori hali, inhibisyondan kurtulma ve alkol tarafından mide asid salgısının uyarılması gibi etkenlerin katkısı vardır. Piyasada mevcut iştah açıcı bazı müstahzarlar şarap içinde çözülmüş bazı acı maddeleri içerirler. Bunların etkisi, esas itibariyle, sıvağ (taşıyıcı) olarak kullanılan şarap içindeki alkole bağlıdır.

Alkol midede antrum bölgesindeki lokal ve belki de santral etkisi ile gastrin salgılanmasını artırır; böylece hidroklorik asid salgısını çoğaltır. Yüzde 7'lik alkol solüsyonu midenin asid salgılama kapasitesini ölçmek için bir test maddesi olarak kullanılabilir. Asid salgılanması üzerindeki etkisi, vagotomi yapıldığında ortadan kalkabilir. Yüksek konsantrasyonda alkol içeren içkiler sulandırılmadan ve fazla miktarda alınırlarsa, midede şiddetli irritasyon, motilitede ve asid salgısında azalma, pilor spazmı, mukus salgısında artma, mide boşalma süresinde uzama ve bir süre sonra bulantı ve kusma oluşur.

Peptik ülserli hastalarda alkol kontrindikedir. Bu hastalığı geçirmiş olan kişiler, gerektiğinde antikolinerjik ve antasid bir ilaçla birlikte arada sırada alkol alabilirler. Alkoliklerin az bir kısmında midede atrofik gastrit gelişir. Barsak motilitesini, mide asid salgısı üzerindeki etkisine bağlı olarak artırır. Fazla miktarda alınan alkol barsak tahrişi ile diyareye neden olabilir. Aşırı miktarda alındığında kolonun hareketlerini deprese eder ve kabızlık yapar.

Alkol pankreasın dış salgısını artırır; bu organda da mukoza bariyerini bozabildiği için, aşırı miktarda alkol alınması akut pankreatite neden olabilir.

6. Diüretik etki: Alkol hipofiz arka lobundan antidiüretik hormon salgılanmasını inhibe eder. Alkollü içkiler içinde vücuda fazlaca miktarda su girer ve alkolün kendisi de vücutta ekimolar miktarda suya dönüşür. Bu nedenlerle; alkollü içki alanlarda diürez olur. Ancak, diüreze rağmen belirgin bir dehidratasyon gelişmesi mutad değildir; çünkü içki ile yeterli miktarda su da alınır. Ancak kusma, diyare ve aşırı terleme sonucu su kaybı olmuşsa dehidratasyon gelişebilir.

7. Uterus üzerine etkisi: İntravenöz yoldan verilen veya ağızdan alınan alkol, oksitosin salgılanmasını inhibe ederek oksitosinin uterus kası üzerindeki büzücü etkisini azaltır. Bu etkilerin pratik önemi, alkolün erken doğumun önlenmesi için kullanılmasıdır. Ağrılar başlayıp da kese yırtılacak ve serviks 3 cm'den fazla açılacak kadar zaman geçmemiş ise i.v. infüzyon şeklinde alkol verilebilir ve böylece erken doğum ağrıları durdurulabilir. Bunun için etanolün izotonik glukoz solüsyonu içindeki %10'luk solüsyonu iki saat süre ile 7.5 ml/kg/saat hızında verilir, daha sonra hız 1.5 ml/kg/saat'e indirilir ve uterus kasılmaları durana kadar devam edilir. Bu tedavi yöntemi hastada belirgin bir sarhoşluk hali oluşturur. Bu indikasyonda betamimetik tokolitik ilaçlar (ritodrin gibi) alkol infüzyonuna tercih edilirler (bkz. 73. Konu).

8. Metabolik etkiler: Kronik olarak az veya orta miktarlarda alkollü içki kullananlarda plazmada yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyinin arttığı, düşük dansiteli lipoprotein (DDL) düzeyinin ise düştüğü saptanmıştır. YDL, kolesterolün dokulardan ve arter çeperinden mobilizasyonunu ve yıkılmak üzere karaciğere taşınmasını sağladığı için ateroskleroz gelişmesini önleyen "yararlı" lipoproteindir. Çeşitli epidemiyolojik incelemelerde alkol kullanma ile koroner kalp hastalığı insidensi arasında ters bir orantı bulunduğu saptanmıştır. Aşırı miktarda alkol kullananlarda ise karaciğer bozukluğu geliştiğinde aterojenik lipoprotein olan DDL'nin düzeyi artmaya başlar. Alkol plazma trigliserid düzeyini daima artırır.

Alkol karbonhidrat metabolizmasını da etkiler. Beslenme bozukluğu sonucu veya iyi beslenenlerde 1-2 gün yiyecek almama sonucu karaciğer glikojen düzeyi düştüğünde, alkol alınması hipoglisemiye neden olur. Bunda alkolün glukoneojenezi inhibe etmesinin rolü vardır. Beslenme sorunu olmayan kimselerde ise aşırı dozda alkol hiperglisemi oluşturabilir.

Alkol karaciğerde pirüvattan laktat oluşumunu artırır. Ketoasidoz oluşturabilir.

9. Endokrin sisteme etkisi: Alkol adrenal medullada dan adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını artırır. Bu etki hiç olmazsa kısmen asetaldehide bağlı olabilir. Yüksek dozda, ACTH ve buna bağlı olarak kortikosteroid salgılanmasını stimüle eder. Prolaktin salgılanmasını da artırır. Hipofiz arka lobundan hormon salgılanmasını, daha önce belirtildiği gibi, inhibe eder.

Alkol erkeklerde plazmada testosteron düzeyini azaltır. Bunda hipofiz ön lobundan luteinleyici hormon salgılanmasını inhibe etmesi ve ayrıca direkt etkisiyle de testiste steroidojenezi inhibe etmesi rol oynar. Steroidojenez üzerinde asetaldehid, alkolden daha güçlü bir direkt inhibisyon yapar. Kanda testosteron düzeyinin azalması seks dürtüsünü azaltır ve inpotens gelişmesine yol açar. Alkol bilinmeyen bir mekanizma ile erkeklerde estrojen düzeyini yükseltir. Alkolün seks hormonları üzerindeki etkisi, alkoliklerde belirgin derecede ortaya çıkar. Bunlarda sperma sıvısında spermatozidlerin sayısı azalır. Erkek alkoliklerin %70-80'inin libido azalması, impotens ve kısırlıktan şikayet ettikleri bildirilmiştir. Ayrıca jinekomasti ve kıllanmanın azalması gibi feminizasyon belirtileri ortaya çıkar.

10. Teratojenik etki: Gebelik esnasında sık alkol alınması, doz pek fazla olmasa bile, fötusta morfolojik bozukluklara neden olabilir. Alkolik gebe kadınlardan doğan bebeklerde bu bozukluklar oldukça sık görürlür. Bu duruma **fötal alkol sendromu** denilir. Alkol fötusta somatik ve mental fonksiyonların gelişmesini kapsayan intrauterin büyüme gecikmesi (retardasyon) yapar. Yenidoğanda görülen belirtiler vücut ağırlığının düşüklüğü, mikrosefali, palpebra aralığının darlığı, burun basıklığı, üst dudak ve kalp-damar anomalileri, kognitif bozukluklar ve bazı nörolojik bozukluklardır. Bu bebeklerin ilk yıl zarfındaki büyü-

meleri de yeterli olmaz ve zeka indeksleri düşük kalır. Günde 30-60 ml alkol alan gebelerden doğan bebeklerde fötal alkol sendromu belirtilerinin oluşma şansı %10 olarak hesaplanmıştır. Miktarın artmasıyla olasılık daha da artar. Fötus üzerindeki toksik etkinin esas olarak asetaldehide bağlı olduğu bulunmuştur. Bu nedenle gebelik sırasında alkol kullanılması tavsiye edilmez. Gebe sıçanların alkole maruz kalmasının fötüsün beyin korteksinde nöronların proliferasyonunu ve migrasyonunu bozduğu gösterilmiştir.

11. Alkolün organik toksik etkileri: Alkoliklerde olduğu gibi uzun süre aşırı miktarda alkol alınması hepatotoksik, nörotoksik, kardiyotoksik ve rabdomyotoksik (çizgili kası bozucu) etki yapar. Bunlara aşağıda değinilmiştir.

12. Antiseptik ve lokal etki: Etil alkolün antiseptik etkisine 35. Konuda değinilmiştir. Sıyrılmış cilt yüzeyine veya yaraya, antiseptik olarak kullanılan konsantrasyonda (% 70 ağırlık/hacim = %76 hacim/hacim) alkol uygulanması, hücrelerin proteinlerinin çökmesine (denatürasyon) ve kabuk oluşmasına neden olur.

%70'lik alkol tek başına veya %5 oranında fenol katılmış olarak sinir gövdelerinin yanına injekte edilirse, sinir liflerini tahrip eder ve kalıcı lokalanestezi oluşturur. Bu uygulamaya trigeminus nevraljisinde, lomber sempatektomi yapmada ve sinirlerin neoplastik doku tarafından istilası ya da sıkıştırılmasına bağlı kronik ağrılı durumlarda başvurulabilir.

Başka yöntemlerle ağrısı kesilmeyen kanserli hastalarda hipofizin lokal alkol injeksiyonu suretiyle tahrip edilmesi sonucu analjezi oluşturulabilir. Cerrahi hipofizektomi veya alkolle yapılan kimyasal hipofizektominin hangi mekanizma ile analjezi yaptığı bilinmemektedir.

Alkolun nöronal etki mekanizmaları: Alkol tarafından etkilenen reseptör türlerinden en fazla incelenenler **eksitatör amino asid (EAA) reseptörleri ve $GABA_A$ reseptörleridir.** EAA reseptör türlerinden alkole duyarlı olanı, glutamat NMDA reseptörleridir. Alkol bu reseptörleri antagonize eder. Alkolun sedatif ve bellek-azaltıcı etkinliğinin hiç olmazsa kısmen, bu özelliğine bağlı olması muhtemeldir. Kronik alkol verilmesi bu reseptörlerde, adaptif bir değişme sonucu "upregulation" (reseptör sıklığında artma) yapar. Kronik uygulamadan sonra alkolün kesilmesi sonucu ortaya çıkan alkol yoksunluk sendromuna hipereksitasyon belirtileri eşlik eder; bu durum, sıklığı artan NMDA reseptörlerinin alkolün inhibitör baskısından kurtulmaları sonucu egemenlik kazanmaları ile açıklanabilir. Nitekim hipereksitasyon, NMDA reseptör antagonisti dizosilpin tarafından önlenebilir veya oluşmuşsa önemli ölçüde azaltılabilir. NMDA reseptörlerinin aşırı stimülasyonunun, reseptör kanalı içinden nörona aşırı miktarda Ca2+ girmesi sonucu, nöron ölümüne neden olduğu bilindiğinden kronik alkol alanlarda beyin nöronlarındaki yıkılma ve demensiya gelişmesi, bu reseptörlerin upregulation'u ile ilişkili olabilir. Ayrıca, NMDA reseptör upregulation'u alkole karşı tolerans gelişmesini de açıklayabilir; nitekim dizosilpin deney hayvanlarında alkole gelişen toleransı geriye döndürebilir. Alkolün ufak dozlarda paradoksik olarak eksitasyon yapması da sözkonusu görüşe uygun düşer. Öte yandan, son zamanlarda ileri sürülen bir görüşe göre de NMDA reseptörleri ile etkileşimde santral nitrik oksid (NO)'in katkısı söz konusudur. Şöyle ki, postsinaptik bölgede L-argininden sentezlenen NO retrograd olarak presinaptik sinir ucuna gelerek burada guanilil siklaz-cGMP sistemi üzerinden sinaps aralığına glutamat salıverilmesini azaltır. NMDA reseptör aktivasyonu, stimüle edici özelliğe sahiptir. Bu mekanizmanın alkol yoksunluk krizi döneminde ortaya çıkan eksitatör belirtilerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Uzbay ve Oglesby, 2001). Deney hayvanlarında NO sentaz enzimini bloke ederek NO etkinliğini azaltan ajanların alkol yoksunluk sendromu belirtilerini hafifletici etkilerinin NO prekürsörü L-arginin verilmesi ile önlenmesi (Uzbay ve diğ., 1997) ve alkol yoksunluğundaki sıçanlarda striatum ve hipokampus gibi önemli beyin bölgelerinde cAMP konsantrasyonlarının yüksek bulunması da (Uzbay ve diğ., 2004) bu görüşü destekler niteliktedir.

Alkol, beyinde ana inhibitör nöromediyatör olan GABA'nın $GABA_A$ tipi reseptörlerini indirekt olarak aktive eder (bkz. 59. Konu). Alkol, tıpkı barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi, $GABA_A$ reseptör kompleksinin klorür kanallarının açılmasını kolaylaştırır, böylece nöronlarda hiperpolarizasyon yapar. Kronik alkol verilişinin, $GABA_A$-benzodiazepin reseptör kompleksinin afinite kalıbını bozduğu ve anksiyojenik nitelikte olan benzodiazepin reseptörü ters agonisti endojen maddelerin bağlanmasını artırdığı gösterilmiştir. Alkol yoksunluk sendromu sırasında anksiyete ve konvülsiyon gelişmesi, bu olaya bağlanmaktadır.

Alkolün pozitif pekiştirici (keyif verici) etkisinde, diğer birçok pozitif pekiştirici ilaç ile olduğu gibi, mezokortikolimbik dopaminerjik etkinliğin alkol tarafından artırılmasının rol oynadığı mikrodiyaliz incelemeleri ile gösterilmiştir. Alkol verilmesi, nucleus accumbens'ten alınan mikrodiyaliz sıvısında dopamin ve metabolitlerinin düzeyini artırır. Alkolün pozitif pekiştirici etkisine, dopaminerjik sistem üzerinden serotonerjik ve opioid sistemin stimüle edilmesi de katkıda bulunur.

Kronik alkol verilmesinin, noradrenerjik nöronlar üzerindeki inhibitör α_2–adrenerjik reseptörlerin sayısını azaltarak (downregulation) yoksunluk sendromuna eşlik eden santral noradrenerjik sistemin aşırı etkinliğine neden olduğu ileri sürülmüştür.

Kronik alkol kullanımı serotonerjik sistemde de değişiklikler yapabilmektedir. Alkole bağımlı deney hayvanlarında özellikle striatum ve hippokampusta serotonin düzeylerinde düşüşler gözlenmiştir. Sinaptik aralıkta serotonerjik aktiviteyi artıran antidepresanlar ve bazı atipik

antipsikotik ilaçlar deney hayvanlarında alkol yoksunluk sendromunu hafifletmektedir (Uzbay, 2008; Uzbay, 2012).

ALKOLÜN KONTRİNDİKASYONLARI

Aşağıdaki durumlarda alkollü içki alınması tavsiye edilmez. (i) Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalar. (ii) Peptik ülserli veya peptik ülser geçirmiş kişiler. (iii) İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalar ve idrar yolu infeksiyonları. (iv) Pankreas hastalıkları. (v) Porfiria. (vi) Hipertrigliseridemi. (vii) Serebral kanama öyküsü olanlar. (viii) Dejeneratif nörolojik durumlar, (ix) Gebelik. (x) Daha önce alkole bağımlılık kazanmış ve detoksifiye (tedavi) edilmiş olma ve (xi) Epilepsi (bu hastalığı olanlarda alkol tutarık sıklığını artırır). Hipertansiyonu veya supraventriküler kalp aritmisi olanlar alkolü az ve temkinli kullanmalıdırlar. Alkolle zararlı etkileşme yapan ilaçları kullanmakta olan kişiler alkolden uzak durmalıdırlar.

AKUT ALKOL ZEHİRLENMESİ (İNTOKSİKASYONU)

Alınan alkol miktarına göre **aşırı sarhoşluk** veya **alkol koması** şeklinde kendini gösterir. Hipnotik ilaçlarla, anksiyolitiklerle veya narkotik analjeziklerle birlikte alkolün mutad miktarlarda alınması sonucu da gelişebilir. Alkolün içki şeklinde sık kullanılan bir madde olmasına rağmen akut zehirlenme insidensinin seyrek olmasında fazla miktarda alınan alkolün bulantı ve kusma yapmasının rolü vardır. Sarhoşun kaza yapmaya ve kazaya maruz kalmaya fazla elverişli olması nedeniyle, akut zehirlenme ile birlikte kafa travması bulunabilir ve ona bağlı nörolojik belirtiler zehirlenme belirtilerine ilave edilmiş olabilir. Kusmuğun aspirasyonuna bağlı aspirasyon pnömonisi de akut zehirlenme ile birlikte bulunabilen diğer bir komplikasyonu oluşturur. İleri dönemde hipostatik pnömoni de gelişebilir. Aspirasyon sonucu boğularak ölüm olabilir.

Birlikte bulunan bu belirtiler, akut alkol zehirlenmesinin teşhisinde hekimi yanıltabilir. Hasta soğukta kalmışsa, belirgin derecede hipotermi vardır. Alkol komasında solunum yavaşlamış, kalp hızlanmıştır. Pupillalar normal veya dilate durumdadırlar. Tereddüt edilen durumlarda mümkünse, kanda veya nefeste alkol analizi yaptırılır. Nefes koklanması yanıltıcı olabilir.

Kanda alkol konsantrasyonunun saptanması alkol intoksikasyonu için en önemli kriterlerden biridir. Bununla beraber kandaki alkol konsantrasyonuna bakarak intoksikasyonun derecesinin kestirilmesi ve davranışsal değişiklikler, alkole yanıt vermede gözlenen bireysel farklılıklar nedeni ile bazı güçlüklere neden olabilir. Şöyle ki, kan alkol konsantrasyonu 50 mg/100 ml dolayında olduğu zaman, çok az kişide klinik belirti verecek derecede akut intoksikasyon görülür. Kan alkol düzeyi 150 mg/100 ml ölçülen bireylerin %50'sinden fazlasında alkol intoksikasyonu belirtileri görülürken, 350 mg/100 ml alkol düzeyine ulaşan tüm bireylerin pratik olarak alkol intoksikasyonu belirtilerinin tümünü sergileyeceği kabul edilir. Kan etanol düzeyinin 450 mg/100 ml'yi aştığı durumda medüller paralizi ve ölüm kaçınılmaz kabul edilir. Bununla beraber, 780 mg/100 ml kan alkol düzeyi ölçüldüğü halde ölmeyen bir kadın hasta rapor edilmiştir (Hammnond ve diğ., 1973).

Alkol komasının tedavisinde, akut barbitürat zehirlenmesinin tedavisinde uygulanan yöntemlere başvurulur; fakat idrarın bazikleştirilmesine gerek yoktur ve diüretiklerle zorlu diürez genellikle tavsiye edilmez. Akut alkol zehirlenmesinin tedavisinde üzerinde önemle durulması gereken iki önlem solunum depresyonunun önlenmesi ve düzeltilmesi ve kusmuğun aspirasyonunun önlenmesidir. Solunum depresyonu ileri derecede değilse kafein, amifenazol, doksapram ve pentilentetrazol gibi analeptik ilaçların injeksiyonu solunum depresyonu ve bilinç bulanıklığını ortadan kaldırabilir. Ancak solunum depresyonu ağır derecede ve hasta komada ise adı geçen ilaçların tedavi değeri yoktur. Bu durumda respiratörle mekanik solunum yaptırılır. Alkol zehirlenmesinin ölümle sonuçlanması küçük çocuklardaki zehirlenmelerde daha sık görülür; çünkü 5 yaşa kadar hepatik alkol dehidrojenaz etkinliği erişkinlerdeki düzeye erişmez.

Hipereksitasyon ve konfüzyon içindeki ajite sarhoşları sakinleştirmek için klorpromazin ve ufak dozda diazepam veya paraldehid injeksiyonu yapılabilir. Barbitüratlar ve diğer hipnotikler, solunum depresyonunu ve bilinç bulanıklığını artıracakları için ajite durumdaki aşırı sarhoşların tedavisinde kontrindikedirler.

Akut alkol intoksikasyonunda (çocuklarda daha çok olmak üzere) hipoglisemi sık görülür. Hipogliseminin nedeni, esas olarak hepatik glukoneojenezin alkol tarafından inhibisyonudur. Hipogliseminin düzeltilmesi için i.v. hipertonik glukoz solüsyonu verilmesi gerekir. Bu durumda glukagon injeksiyonu hipoglisemiyi düzeltemez; çünkü karaciğerdeki glikojen depoları tükenmiş durumdadır. Ketoasidoz, dehidratasyon ve elektrolit denge bozukluğu (kusmaya bağlı hipokalemi gibi), uygun bir elektrolit solüsyonu i.v. infüzyonla uygulanarak düzeltilir.

ALKOLLE İLGİLİ ETKİLEŞMELER

Alkolün uzun süre kullanılması belirli karaciğer mikrozomal enzimlerini indükler (CYP2E1 gibi). Bu enzimler tarafından yıkılan ilaçların etkinliği, kronik alkol kullananlarda azalmıştır. Ancak alkolün vücutta bulunduğu süre içinde sözkonusu enzimler inhibe edilmiş haldedirler ve bu durum alkolün karmaşık tipte etkileşme göstermesine neden olur. Örneğin alkolik, alkol içmediği zaman barbitüratları alkol kullanmayanlara göre daha hızlı inaktive eder; fakat alkol ile birlikte barbitürat aldığında barbitüratın yıkımı yavaşlar. Bu durumda alkol barbitüratları potansiyalize eder (supra-aditif etkileşme) ve akut zehirlenmeye neden olabilir. Barbitüratlarla tedavi altındaki hastaların alkol kullanmaması gerekir. Ülkemizde bir zamanlar yaygın olarak kullanılan barbitüratlı analjezik ilaçlar biraz alkolle birlikte alındıklarında tam bir sarhoşluk oluşturur-

lar. Bu tür bir kombinasyon, az alkolle "ucuz" sarhoş olmak isteyenler (halk arasındaki adıyla hapçılar) tarafından 1970'lerde yaygın olarak kötüye kullanılmıştır.

Alkol paraldehid, kloral hidrat, metakalon, enfluran, halotan, eter, kloroform ve karbontetraklorür ile de yukarıdaki tipte etkileşme gösterir. Benzodiazepinler, meprobamat, bazı antidepresanlar (trisiklikler), antiepileptikler ve sedatif antihistaminikler ile alkol arasındaki etkileşme ise esas itibariyle aditif tiptedir.

Klorpropamid ve tolbutamid gibi oral antidiyabetikler, metronidazol, kloramfenikol, furazolidon, griseofulvin, sefalosporinler, nitrofurantoin, prokarbazin, mepakrin ve varfarin gibi ilaçlarla tedavi sırasında alkol alındığında bazen asetaldehid birikmesine bağlı olarak **asetaldehid sendromu** oluşur. Sık kullanılan bir analjezik olan asetaminofenin metabolizması alkoliklerde hızlanır ve hepatoksisitesi artar. Alkol, aspirin ve benzeri non-steroidal antiinflamatıvar ilaçların mide-barsak mukozası üzerindeki erozyon, kanama ve ülser yapıcı etkilerini artırır. Aspirinin antitrombosit etkisi ve insülinin hipoglisemik etkisi alkol alanlarda aşırı derecede artabilir. Şarap ve bira gibi tiramince zengin alkollü içkiler ile birlikte moklobemid dışındaki MAO inhibitörü ilaçları kullananlarda hipertansif kriz ortaya çıkabilir. Yüksek dozda A vitamini ile birlikte alkol alımında da hepatotoksisite riski belirgin şekilde artar.

ALKOL BAĞIMLILIĞI VE KRONİK ALKOL ZEHİRLENMESİ

Alkol, psişik ve fiziksel bağımlılık oluşturan ve böylece kişiyi kompülsif olarak alkol içmeye sevkedebilen bir maddedir. Alkol bağımlılığı, diğer bazı ilaç bağımlılığı durumlarında olduğu gibi kendini psikotik belirtilerle gösterir. Alkole fiziksel bağımlılık gelişmesi genellikle geç olarak ve belirgin derecede tolerans geliştikten sonra olur. Diğer bağımlılık tiplerinden farklı olarak alkol bağımlılığında karaciğer, beyin, myokard ve çizgili kaslarda anatomopatolojik bozukluklar da gelişir. Bu nedenle alkol bağımlılığı aynı zamanda kronik alkol zehirlenmesidir; alkol bağımlılığı **alkolizm** diye de adlandırılır. Alkolizm, çeşitli ülkelerde ilaç bağımlılığı ile ilgili en önemli sosyal sorunu oluşturan bağımlılık türüdür.

Alkol bağımlılığının genel özelliklerine diğer ilaç bağımlılıkları ile birlikte 65. konuda değinilmiştir. Alkolizm ile non-adiktif kronik alkol kullanılışını birbirinden ayırt etmek gerekir. Kronik olarak alkollü içki kullanan her kişi mutlaka alkolik değildir; fakat ona adaydır.

Alkol bağımlılığı gelişmesinde emosyonel instabilite, kişilik bozuklukları ve sosyokültürel faktörler rol oynar. Alkol bağımlılığına predispozisyonda herediter faktör de önemlidir. 80 yılı aşkın bir süredir yapılan yüzden fazla inceleme alkoliklerin ana-babalarında, kardeşlerinde veya çocuklarında alkolizmin, genel nüfus içindekinden 3-5 kez daha sık olduğunu göstermiştir. Alkolizme predispozisyon non-Mendeliyen kalıtım kalıbı gösterir. Evlat edinilmiş kişilerde gelişen alkol bağımlılığının onların yanlarında yetişkinleri (adoptif) ana-babanın durumu ile mi yoksa gerçek (biyolojik) ana-babanın durumu ile mi korrelasyon gösterdiği Danimarka, İsveç ve Iowa'da incelenmiş ve çocuklarda ileride gelişen alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığının biyolojik ana-babalarının alkolik olması ile yakın ilişki göstediği saptanmıştır. Buna dayanarak alkol bağımlılığının oluşmasında genetik yapının, sosyokültürel faktörlerden daha önemli olabileceği ileri sürülmüştür.

Alkoliklerde; alkolle ilgili semptomlar, kalıtım kalıbı ve kişilik yapısı bakımından iki alt-grup ayırt edilmiştir (Cloninger, 1987). Bunlar **tip 1** ve **tip 2 alkolizm** diye adlandırılmıştır; ancak bütün alkoliklerin bu iki gruptan birine girdiği anlaşılmamalıdır. Bu iki tip uç (ekstrem) altgrupları temsil ederler ve alkoliklerin geri kalan büyük kısmı bu iki uç arasında yer alırlar. **Tip 1 bağımlılık**, genellikle 25 yaştan sonra başlar. Kişide devamlı alkol arama (alkolden uzak-duramama) davranışı vardır; alkolik olmaktan suçluluk ve korku duymalarına rağmen içerler; antisosyal değildirler, olaya ve şiddete genellikle neden olmazlar. Kişilik yapıları, "pasif bağımlı" kişilik yapısına uyar (başkalarına duygusal olarak bağımlı, yardım-edici, sempatik, kötümser, düzenli, ayrıntılara dikkat eden, sebatlı ve maceradan hoşlanmayan kimselerdir). **Tip 2 alkol bağımlılığı** daha çok gençlerde görülür ve genellikle 25 yaştan önce başlar; bu tür bağımlılar alkolden uzun süre uzak durabilirler fakat bir kez başladılar mı aşırı miktarda alırlar, alkol almayı kesemezler ve kadehi kaldıramaz duruma gelene kadar içerler (kontrolu-yitirme davranışı). Alkole olan psişik bağımlılıkları, ilk tipin aksine belirgin değildir. İçme krizi esnasında olaya ve şiddete sıklıkla neden olurlar. Alkol kullandıkları için suçluluk veya korku duymazlar. Antisosyal kişilik yapısına sahiptirler; bu yapıdaki kimseler, tip 1'deki "pasif-bağımlı" kişilik yapısı için sayılan niteliklerin tersine sahiptirler; atak (impulsif), düzensiz, çevreye önem vermeyen, soğuk, pervasız, sebatsız ve macera-sever kişilerdir. Tip 2 alkolizmde, genetik predispozisyon, tip 1'dekinden daha belirgindir ve tip 2 hemen hemen yalnız erkeklerde görülür.

Kronik alkol kullananlarla (akşamcılarla), alkolikleri ayırt ettiren **başlıca kriterler şunlardır**: (i) Alkolik alkolü kontrolsuz bir şekilde mutad yer, zaman ve vesileler dışında da kullanır. (ii) Kronik alkol kullanan aldığı alkolün günlük uğraşılarını etkilemesinden çekinecek kadar bilinçlidir; alkolik ise günlük uğraşılarının alkol alımını etkilemesinden çekinecek kadar "bilinçsiz"dir. (iii) Alkolikte alkollü içki sağlama obsesyon halindedir ve alkolsüz kalma dayanılmaz bir korku derecesindendir. (iv) Alkolik, alkolün sağlığını, çevresi ile ilişkilerini, çalışma yaşamını, ailesine karşı görevlerini ve ekonomik durumunu bozduğuna umursamayacak kadar tutkunluk içindedir; bunları bilmesine karşın içer.

Alkolik aşağıdaki dört nedenden dolayı **tıbbi sorun oluşturur:** (i) Kronik toksik belirtiler, (ii) Akut alkol intoksikasyonu, (iii) Alkol yoksunluğu sendromu, (sadece

içki bulamama sonucu değil, fakat hastaneye yatma ve benzeri elverişsiz durumlarda alkol alamama sonucu da olur), (iv) Alkol etkisi altında kaza yapma (trafik kazaları gibi) ve kazaya maruz kalma riskinin artması.

Alkolizme **eşlik eden kronik organik toksik belirtiler** genellikle alkolün hücreler üzerindeki direkt toksik etkisine bağlıdır. Bu belirtilerin oluşmasında beslenme bozukluğu gelişmesinin de katkısı bulunabilir. Beslenme bozukluğu, alkoliğin fazla alkol alması nedeniyle günlük kalori gereksinmesinin büyük kısmını alkolden karşılamasına, bu nedenle yeterli ve dengeli besin almamasına bağlıdır. Sonuçta avitaminoz hali ve özellikle tiamin avitaminozu gelişir. Alkoliğin, mevcut parasını besinden çok alkole ayırması da beslenme bozukluğunun ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir.

Alkolizmin **kronik toksik belirtileri şunlardır:**

(i) Psikotik davranışlar: Alkolün farmakolojik etkisine bağlı olabilecekleri gibi onun yaptığı organik beyin lezyonuna bağlı olarak da gelişirler.

(ii) Karaciğer hastalığı: Alkoliklerde birbirini izleyen dönemler halinde seyreden ve giderek ağırlaşan bir karaciğer bozukluğu oluşur. İlk dönem **karaciğer yağlanmasıdır.** Karaciğer yağlanması, fazla alkol (günde 100-170 g gibi) alanlarda, sekiz gün gibi nisbeten kısa bir sürede bile oluşur. Bu durum reversibldir ve genellikle selim niteliktedir. Kadınlar, alkolün kronik hepatotoksik etkisine erkeklerden daha duyarlıdırlar.

Aşırı alkol kullanımı devam ederse **alkol hepatiti** dönemine girilir; bu dönemde karaciğer lobüllerinde perisantral skleroz gelişir. Alkol hepatiti çoğu zaman reversibl bir durumdur ve alkolun kesilmesiyle düzelebilir. Alkolün sürekli alınması sonucu en son dönemde **karaciğer sirozu** gelişir (bkz. 7. Baskı 2. Cilt, s. 1838).

(iii) Santral sinir sisteminde dejenerasyon: Alkoliklerde pnömoensefalografi ve komputerize tomografi yöntemleri ile yapılan incelemeler beyinde ve özellikle beyin korteksinde (frontal bölgede daha belirgin) ve beyaz cevherde atrofi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle beyin dokusu büzülmüş ve ventriküller genişlemiştir.

Danimarka'da 35 yaşından küçük 37 alkolik erkekte komputerize tomografik incelemeler ile %49 oranında serebral atrofi saptanmıştır (Lee ve diğ., 1979). Bu olgularda atrofi nedeni olabilecek diğer faktörlerin bulunmadığı belirtilmiştir. Aynı grupta psikometrik testlerle olguların %59'unda kognitif yeteneklerin bozulduğu ortaya konulmuştur. İlginç olarak bu incelemede siroz oranı (%10), beyin atrofisi oranına göre çok düşüktür. İncelemenin konusunu oluşturan alkoliklerin ortalama günlük alkol alımı 161 g'ın üstündedir. Alkoliklerde diğer araştırıcılar tarafından yapılan postmortem incemeler de beyin atrofisi oluştuğunu doğrular; ayrıca bu tür inclemelerde substantia nigra'da da ileri derecede zedelenme olduğu görülmüştür.

Alkoliklerde yukarıda belirtilen organik beyin lezyonuna bağlı olarak, kognitif yetenekler oldukça erken bozulur ve daha ileri dönemde Wernicke ensefalopatisi ve Korsakoff psikozu gelişebilir. Son iki durum genellikle birlikte oluşur ve Wernicke-Korsakoff sendromu diye de adlandırılır; bu bozukluklarda kronik tiamin ve pridoksin eksikliğinin önemli rolü vardır. Adı geçen olgularda belirgin ataksi, oftalmopleji ve bilinç bozukluğu olur. Alkoliklerde niasin eksikliğine bağlı pellegra ensefalopatisi de gelişebilir.

(iv) Alkolik kalp kası hastalığı: Alkoliklerde ve deney hayvanlarında yapılan incelemelerde uzun süre ve aşırı miktarda alınan alkolün, myokard hücrelerinde yağlı dejenerasyon ve parçalanma, yağ infiltrasyonu, kronik interstisyel myokardit ve kalp dilatasyonu yaptığı saptanmıştır. Bu olgularda fazla alkol alındıktan sonra atriyal ve ventriküler kaynaklı akut aritmiler gelişir (holiday heart). İleri dönemde biventriküler konjestif kalp yetmezliği oluşur. Kronik alkoliklerin % 1-2'sinin bu döneme erişebileceği kestirilmiştir. Fazla alkol tüketen Batı ülkelerinde alkolizm, kardiyomyopatinin ana nedenlerinden birini oluşturur. On yıl yüksek miktarda alkol alınmasının myokardı ciddi biçimde bozabileceği kestirilmiştir.

Alkolik kalp kası hastalığını, alkoliklerde beriberi oluşmasına bağlı konjestif yetmezlikten (kardiak beriberi'den) ayırt etmek gerekir. Birinci durumda konjestif yetmezlik döneminde myokarddaki dejenerasyon irreversibldir ve tiamin tedavisine cevap vermez.

(v) Periferik nöritler: Alkolizme bağlı beslenme bozukluğu sonucu gelişirler. Simetrik nitelikte olurlar. Başlangıçta ekstremitelerin distal kısmında parestezilerle kendini gösterirler. Alkol optik nörit de yapabilir.

(vi) Alkolik rabdomyopati: Aşırı miktarda alkol ve ondan oluşan aşırı miktarda asetaldehid direkt etkileriyle çizgili kas hücrelerinde Ca2+ dengesini bozar ve aktinmyozin kenetlenmesini inhibe eder. Alkolik rabdomyopati akut, subakut veya kronik seyir gösterir. Akut durumda çizgili kas hücrelerinin yıkımına bağlı olarak aşırı miktarda myoglobin salıverilir ve böylece gelişen myoglobinüri akut böbrek yetmezliğine yol açarak ölüme neden olabilir. Kronik durumda proksimal kaslarda güçsüzlük gelişir. Rabdomyopatinin teşhisinde, serum kreatin fosfokinazının yüksekliği, çizgili kas biyopsisi ve elektromyogram yardımcı olur.

(vii) Çeşitli endojen maddelerin metabolizması ile ilgili bozukluklar: Bunların sonucunda hiperlipidemi, hiperürisemi ve hipoglisemi gelişir; bu olaylarda kısmen, karaciğer hücresinde NADH/NAD oranının yükselmesi ve göreli bir NAD eksikliği oluşması rol oynar (bkz. s. X).

(viii) Kardiyak beriberi (tiamin eksikliğine bağlı), pellegra (niasin eksikliğine bağlı) ve anemi (folik asid ve demir eksikliğine bağlı) gibi vitamin ve demir eksikliğine bağlı hastalıklar alkoliklerde sık görülür. Bu olayların meydana gelmesinde başlıca iki faktör rol oynar. Bunlardan biri alkoliğin günlük kalori gereksiniminin büyük kısmını alkolden sağlaması ve yeterli ve dengeli

beslenememesidir. Daha önemli gözüken ikinci faktör, alkolün ince barsak mukozasını bozması sonucu **malabsorpsiyon** durumu oluşturması ve suda çözünen vitaminlerin ve demirin absorpsiyonunu azaltmasıdır. Anemi oluşmasında gastrointestinal kanamalar ile kemik iliği depresyonunun da katkısı vardır.

(ix) Kanser oluşması: Alkoliklerde ağız, farenks, larenks, özofagus, mide ve karaciğer kanserlerinin, alkol içmeyenlere oranla daha fazla oluştuğu, epidemiyolojik incelemelerle saptanmıştır. Günde 15 gram veya daha fazla alkol alacak şekilde kronik olarak alkollü içki içen kadınlarda, meme kanseri riskinin hafif (1.6-2.5 kez) bir yükselme gösterdiği bazı epidemiyolojik incelemelerde bulunmuştur. Bu sonuçlar birçok incelemenin meta-analizi ile de doğrulanmıştır. Ancak İsveç'te Gothenburg kenti halkında yapılan 10 yıl süreli yeni bir inceleme bu ilişkiyi doğrulamamıştır (Lindegard, 1987).

Kronik alkol alımının potansiyel karsinojenik etkisinin mekanizması belli değildir (bkz. 7. Baskı 2. Cilt s. 1839).

(x) Hipertansiyona katkı: Orta veya fazla miktarda ve sürekli alkol alma esansiyel hipertansiyonda, düzeltilmesi gereken bir risk faktörüdür. Hipertansiyon olgularında günde 20 ml'den (yaklaşık 16 gramdan) ve bazı incelemelere göre ise 40-60 gramdan fazla alkol alınmasının kan basıncında yükselme yapabileceği ve kan basıncının ilaçla kontrolunu bozabileceği saptanmıştır. Hipertansiyonlu hastaların günde 20 ml'den fazla alkol almaması tavsiye edilir.

(xi) Kemiklerde değişiklikler: Kronik alkol kullanımı ile kemik yoğunluğu ve dayanıklılığında olumsuz değişikliklere işaret eden çalışmalar yayınlanmıştır (Klein, 1997 ve Sampson, 1997). Alkole bağımlı olan erkek ve kadınlarda kemik kırılmalarında artış ve kemik yoğunluğunda anlamlı azalmalar ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeninin yüksek doz alkol etkisi altında PTH salgılanmasında gözlenen düzensizlikler ve aşırı kortizol salıverilmesi olduğu ileri sürülmüştür.

(xii) Fötal alkol sendromu: Ayrıntılarına yukarıda değinilmiştir.

(xiii) İmmünosüpresyon potansiyeli: Kronik alkol alımı, hücre-aracılı immüniteyi deprese eder; bu tür immünite tüberküloz infeksiyonunun, virus infeksiyonlarının ve kanser oluşumunun supresyonunda veya düzeltilmesinde rol oynar. Alkoliklerde bu klinik durumların oluşması riski artmıştır. Alkol, bazı uzmanlarca immünosüpresif bir madde olarak kabul edilir; ancak bu etkinliği zayıftır.

(xiv) Diğer bozukluklar: Her gün sürekli sert içki kullananlarda hemorajik inme riskinin iki katına, çok fazla içenlerde ise üç katına çıktığı bildirilmiştir. Alkol, yukarıda belirtildiği gibi, serum ürik asid düzeyini artırır ve gutlularda akut gut nöbetine yol açabilir. Porfirialılarda akut intermitent porfiria nöbeti yapabilir.

Kronik alkol alımı ve mortalite: Kronik alkol alımının, ölüm nedeni ne olursa olsun genel mortalite ile ilişkisi çeşitli ülkelerde çok sayıda denek üzerinde uzun yıllar süren prospektif incelemelerle araştırılmış ve kronik olarak alınan haftalık veya günlük alkol miktarı ile ölüm riski arasında J şeklinde bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Buna ayrıntılı olarak Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1840-41).

A.B.D.'de kazalar ve alkole bağlı patolojik bozukluklar dahil alkolle-ilişkili fazladan ("excess") ölüm sayısı yılda 100.000 olarak kestirilmiştir. Ancak alkolün yukarda belirtilen koroner kalp hastalığı mortalitesi üzerindeki koşula bağlı yararlı etkisi değerlendirildiğinde adıgeçen ülkede 13 kohort incelemenin bulgularına dayanarak, eğer alkollü içki kullananlar alkolden vazgeçmiş olsalardı koroner kalp hastalığına bağlı mortalitede 11.556-135.884 (ortalama 80.924) tane artma olacağı kestirilmiştir. Alkollü içkinin yukarıda belirtilen anlamda yararlı gözüken günlük ortalama dozunun, kişide alkolle ilgili bir kontrindikasyon olmaması koşuluyla, erkekler için yaklaşık 24 g (30 ml) ve kadınlar için 16 g (20) ml saf alkol eşdeğerini geçmeyen içki miktarı olduğu kestirilmiştir. Bu değer Danimarka incelemesinde belirtilene göre yüksektir. Batı ülkelerinde 1-2 içki birimi (1-2 "drink") alkollü içkinin düzenli alınmasının koroner kalp hastalığı gelişmesini önlediğine genellikle inanılır. Yukarıdaki değerlendirme koroner kalp hastalığına bağlı mortalite ve total mortalite bazında yapılmıştır. Alkol kullanmanın kişisel sağlıkla ilgili diğer parametreler üzerindeki zararı ve yaptığı sosyal ve ekonomik zararlar dikkate alınırsa yukarıdaki bilanço alkollü içkiyi mümkün olduğunca kullanmama veya az kullanma lehine döner.

Alkol yoksunluk sendromu

Alkolik, alkol alamadığı zaman yoksunluk sendromuna girer. Bu sendrom esas itibariyle psişik ve somatik hipereksitasyon ve sempatoadrenal hiperaktivite belirtileri ile karakterizedir. Ağır bir yoksunluk sendromunda bu belirtiler genellikle aşağıdaki dönemler halinde ortaya çıkarlar:

(i) Huzursuzluk, anksiyete, tremorlar, baş ağrısı, hipertansiyon, taşikardi, terleme, bulantı, kesiklik, uykusuzluk ve ateş: Alkolün en son alınışından 6-8 saat sonra başlayan erken belirtilerdir. Klinik tabloya titremelerin egemen olması nedeniyle bu döneme "sinirden titreme" sendromu ("tremulous syndrome") adı verilir. Hafif bir yoksunluk sendromunda sadece bu dönem görülür.

(ii) Alkol halüsinozu: Alkolün kesilmesinden sonra ilk 24 saat içinde genellikle akut olarak oluşur; bazen yavaş gelişir ve 2-3 haftalık kronik seyir gösterir. Konfüzyon, otonomik bozukluklar ve sürekli halüsinasyonlarla karakterizedir. Ancak halüsinasyonlar çoğu olguda halüsinoz diye nitelendirilecek kadar ağır ve sürekli olmaz; bundan dolayı, halüsinoz bazı olgularda görülür. Halüsinasyon, daha çok işitme halüsinasyonları şeklinde ve içeriği bakımından hastayı tehdit edici niteliktedir.

(iii) Konvülsiyon: Alkolün kesilmesinden sonra 12-36 saat içinde başlar. Fokal tutarıklar, grand mal tipi jeneralize konvülsiyonlar ve nadiren status epileptikus şeklindedir. Genellikle tek bir nöbet halinde ortaya çıkar, tekrarlamaz.

(iv) Deliryum tremens: Alkolün kesilmesinden sonra en geç oluşan (48-72 saat sonra) en ciddi ve öldürücü olabilen bir sendromdur. Dezoriyantasyon, konfüzyon, ajitasyon, halüsinasyon, tremor ve çok belirgin sempatoadrenal hiperaktivite belirtileri (aşırı terleme, ateş, taşikardi, taşipne ve midriyazis gibi) ile kendini gösterir. Bu belirtiler 2-3 gün devam eder; ancak 4-5 hafta boyunca hafif şekilde zaman zaman nüksedebilirler.

Kronik alkol kullanımı, beyinde eksitasyon yapıcı bir nöron sistemi olan glutamerjik sistemi (bkz. 54. Konu) hiperaktif duruma getirir. Ancak alkol alındığı sürece bu durum alkol tarafından baskılandığı için eksitasyon ortaya çıkamaz. Yukarıda belirtilen eksitasyon durumu bu sistemin alkolün kesilmesi sonucu alkolün yaptığı baskıdan kurtulması ile açıklanır.

Alkol yoksunluğu sendromunun tedavisi için genel destekleyici önlemler yanında ilaç tedavisi de yapılır. İlaçla tedavi esas olarak konvülsiyonların, deliryumun ve aritmilerin önlenmesini ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesini amaçlar.

Alkolizmin tedavisi

Alkolizmin tedavisi çok cepheli ve uzmanlık isteyen bir konudur. Psikoterapi tedavide önemli bir yer tutar. Alkolizmin ilaçla kökten bir tedavisi yoktur. Bununla beraber disulfiram gibi hastayı tiksindirerek alkolden vaz geçirmeye yardımcı olan ilaçlar, akomprozat gibi alkole özlemi (crawing) azaltan ilaçlar ve yoksunluk belirtilerini hafifleterek detoksifikasyon döneminde psikoterapi ve rehabilitasyona yardımcı olan çeşitli ilaçlar alkol bağımlılarının tedavisinde kullanılmaya çalışılmaktadır. Bunlara aşağıda kısaca değinilmiştir.

Disulfiram: Aldehid dehidrojenaz enziminin inhibitörüdür. Disulfiram alan kimse alkol içtiğinde vücutta asetaldehid birikmesi sonucu asetaldehid sendromu denilen toksik tablo oluşur. Bu, kişiyi alkol almaktan caydırmaya yarar.

Disulfiramın ilk gün ağızdan 1000 mg dozunda verilmesi, daha sonra 10. güne kadar günde 500 mg ile devam edilmesi ve sonra 250 mg düzeyine indirilmesi tavsiye edilir. Daha sonra günlük doz duruma göre 100 mg'a kadar düşürülebilir.

Disulfiram tek başına alındığında hafif yan tesirler oluşturur: Uyuşukluk, yorgunluk, başağrısı, hoş olmayan bir lezzet ve koku duyumsama (nefeste karbon disülfür itrahına neden olduğu için), diyare, ciltte döküntüler ve erkekte geçici impotens.

Disulfiram tedavisi altındaki kimse alkol aldığında oluşan asetaldehid sendromunun belirtileri, alkolün içilmesinden sonra 5-10 dakika içinde ortaya çıkar. Sendromun başlıca belirtileri şunlardır: Çarpıntı, taşikardi, hipotansiyon, bulantı ve kusma, aşırı terleme, zonklayıcı başağrısı, yüzde kızarma (flushing), baş dönmesi, uyuşukluk hali ve karın ağrısı. Disulfiram tedavisi kesildikten sonra birkaç gün içinde alkol alındığında da bu belirtiler oluşur.

Bu ilaç, alkoliğe **onayı alınmak suretiyle** verilmelidir; bununla tedavide hastanın kooperasyonu ve tutkunluktan kurtulmayı içtenlikle istemesi esastır. Tedaviye başlanıldıktan sonra hekimin gözetimi altında az miktarda alkol verilerek hastada oluşacak belirtiler kendisine gösterilir; böylece hasta koşullandırılmış olur. Hastaların tedavi kurumundan ayrıldıktan sonra disulfiram almalarındaki uyunç eksikliği nedeniyle böyle bir uygulamanın uzun vadedeki başarısı kısıtlı derecededir.

Benzodiazepinler: Benzodiazepinlerin kullanılması alkol yoksunluk krizi belirtilerinin kontrol altına alınmasında en etkin tedavi yöntemidir. Semptomların şiddeti ve hastanın durumuna göre klordiazaepoksid ve diazepam gibi uzun etki süreli veya oksazepam ve lorazepam gibi daha kısa etki süreli benzodiazepinler oral veya intramüsküler yoldan verilebilir. Alkol yoksunluğunun ilk gününde oral yoldan 20 mg. diazepam ile tedaviye başlanarak doz her 2 saatte bir arttırılarak maksimum 100 mg.'a kadar çıkılabilir. Daha sonra izleyen 4-5 gün boyunca yine kademeli olarak dozu azaltılmak suretiyle ilaç tamamen kesilebilir.

Alfa-adrenerjik agonistler ve beta-blokörler: Klonidin ve lofeksidin gibi alfa-agonistler ile propranolol ve atenolol gibi beta-blokörler tremor, taşikardi, hipertansiyon ve anksiyete gibi yoksunluk belirtilerinin tedavisinde etkili olabilir. Alfa blokörler ayrıca alkole özlemi azaltıcı etkiye de sahiptir.

Akamprozat: Akamprosat (kalsiyum asetilhomotaurinat) 1990 yılından buyana özellikle Avrupa'da alkol bağımlılığının tedavisinde denenen ve kullanılan bir ilaçtır. Yakın tarihlerde ülkemizde de kullanıma sunulmuştur. Beyinde GABA benzeri etkiler oluşturduğu ve glutamaterjik sistemde özellikle NMDA aracılı stimülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmaların sonuçları akomprosatın insan alkoliklerde özellikle alkolü şiddetle arzulamayı (crawing) ve alkol bırakma sonrası nüksleri (relaps) ciddi yan etkiler oluşturmaksızın azalttığına işaret etmektedir. Alkolden vazgeçen alkoliklerde yoksunluk durumunun idamesine yardım etmek ve nüksü önlemek için psikolojik tedavi ile birlikte günde 3 kez ağızdan 666 mg dozunda kullanılır.

Diğer ilaçlar: Antiepileptik bir ilaç olan **topiramat** beyinde AMPA/kainat türü glutamat reseptörlerini bloke ederek alkoliklerde glutamerjik nöron sisteminde gelişen hiperaktiviteyi inhibe eder. Alkoliklerde yapılan plasebo kontrollu çalışmalarda alkol özlemini ve kullanımını belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir. Ancak halen alkolizmin tedavisi için onaylanmamıştır.

Bromokriptin gibi dopaminerjik agonistler ve hidroksizin gibi antihistaminikler de kısıtlı olarak alkole özlemin giderilmesinde ve alkol yoksunluk sendromunun bazı belirtilerinin giderilerek sedasyon sağlanmasına yardımcı olarak kullanılabilir. Bazı kaynaklarda haloperidol ve klorpromazin gibi antipsikotiklerin sedasyona yardımcı olarak kullanılabileceği kayıtlı ise de bu ilaçların tutarıkları ("seizure", konvülsif nöbetler) daha da şiddetlendirebileceği göz ardı edilmemelidir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi özellikle serotonerjik sistem üzerinden etkili olan bazı antidepresanların da alkole bağımlılık gelişmiş deney hayvanlarında alkol alımını azaltıcı ve yok-

sunluk sendromunun bazı belirtilerini hafifletici yönde etkileri olduğu yolunda yayınlar yapılmıştır (Uzbay, 2008).

METİL ALKOL

Metil alkol (metanol) en basit yapılı alifatik alkoldür. Endüstride solvent olarak yaygın kullanılır. İlaç olarak değeri yoktur; toksikoloji yönünden önemlidir. Ucuzluğu nedeniyle sahteciler tarafından alkollü içkilere (özellikle rakıyla) katılması sonucu ülkemizde de zaman zaman sıklıkla ölümle sonuçlanan zehirlenmelere neden olmaktadır. Her yıl onlarca ölüm olayı mediada haber olarak çıkmaktadır.

Etil alkol gibi barsaktan çabuk absorbe edilir. Santral sinir sistemi üzerinde depresan etkisi etil alkolünkinden zayıftır; fakat metil alkol etil alkole göre çok daha toksik bir maddedir. Santral sinir sistemindeki etkisinin daha zayıf oluşunun nedeni, etil alkolden daha düşük derecede lipofilik olmasıdır. Fazla miktarda alınmadığı takdirde sarhoşluk yapmaz; ancak içildiğinde, genellikle etil alkolle karışık içildiği için ona bağlı sarhoşluk gelişebilir. Tek başına alındığında Santral etkileri geç başlar.

Metil alkolün vücutta yıkılması nitelik bakımından etil alkolünki gibidir ve aynı enzim sistemleri ile yapılır. Fakat onunkine göre çok yavaştır. Vücutta etil alkol bulunduğunda bu iki alkol ve metabolitleri aynı enzimlere karşı yarışacaklarından ve enzimlerin etil alkole afinitesi daha fazla olduğundan, etil alkol metanolün formik asid ve formaldehid gibi toksik metabolitlerine yıkılmasını yavaşlatır.

Metil alkol zehirlenmesinde SSS üzerindeki depresyona bağlı belirtiler ikinci planda kalır. Zehirlenmesinin iki önemli belirtisi vardır: (i) Yıkım sonucu oluşan formik aside bağlı asidoz. (ii) Aynı şekilde oluşan formaldehidin retinayı bozmasına bağlı görme bozukluğu, optik diskte hiperemi ve daha sonra irreversibl zedelenmeye bağlı olarak gelişen körlük. Bu sayılan belirtilere huzursuzluk ve deliryum eşlik eder.

Metil alkolün 1.2 ml/kg'lık dozu öldürücüdür. 15 ml gibi nisbeten ufak bir miktarının bile körlük yaptığı saptanmıştır. 70-100 ml miktarında ise genellikle ölüme neden olur; ölümle sonuçlanan olgularda körlük ölümden önce ortaya çıkar. Kurtulanların devamlı sakat kalmasına neden olur. Ayrıca santral sinir sisteminin kalıcı zedelenmesine bağlı motor disfonksiyon şeklinde sakatlıklar da görülür. Metil alkol zehirlenmesinde ölümün nedeni şiddetli asidoz ve onun komplikasyonlarıdır.

Metil alkol zehirlenmesinin tedavisi için spesifik bir antidot olan **fomepizol** (4-metil pirazol) yakın tarihlerde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden onay almıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde de kullanılması için gerekli izin verilmiştir.

Fomepizol ADH enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek metanolün toksik bileşiklerine dönüşmesini önleyerek etkili olur. ADH'ye bağlanma afinitesi ve metil alkolün toksik bileşiklerine dönüşmesini inhibe edici etkisi etil alkole göre oldukça yüksektir. Dolayısı ile metil alkol zehirlenmelerinde etil alkole göre daha etkilidir. Tekrarlayan dozlarında özellikle CYP2E1 enzim sistemini aktive ederek kendi eliminasyonun hızını da artırır. Metil alkol zehirlenmelerinde genellikle i.v. yoldan 15 mg/kg dozunda verilir. Eğer hastanın ilk ölçülen serum metil alkol düzeyi 20 mg/dL'nin altında ise ve hastada asidoz ve renal yetmezlik gelişmemişse ilave dozların verilmesine gerek yoktur. Bununla beraber, eğer hastada ilk ölçülen serum metil alkol düzeyi 20 mg/dL'nin üzerinde ise metil alkol düzeyi 20 mg/dL'nin altına düşene kadar her 12 saate bir 10 mg/kg'lık fomepizol ile tedaviye devam edilir (Mycyk ve Leikin, 2003). Fomepizol öncesinde etanol verilmiş olması fomepizol tedavisinin etkinliğini azaltmaz. Ancak etanolün fomepizolün metabolizmasını azaltarak kan düzeyini yükselttiği bildirilmiştir (Jacobsen, ve diğ., 1996). Bu nedenle antidot tedavisine başlamadan önce etil alkol aldığı bilinen vakalarda doz konusunda daha duyarlı davranmak gerekir.

Metil alkol zehirlenmelerinde fomepizole alternatif veya birlikte uygulanabilecek diğer iki önemli tedavi yaklaşımı şunlardır: (i) Sodyum bikarbonat solüsyonu infüze edilerek asidozun düzeltilmesi: Asidozun düzeltilmesi sakatlık nedeni olan körlüğün gelişmesini önleyebilir; çünkü asidoz formaldehidin retina üzerindeki toksik etkisini artırıcı bir etkendir. Kalevileştirici tedaviye mümkün olduğu kadar zaman kaybetmeden başlanılması gerekir. (ii) Etil alkol verilmesi: Etil alkol ADH enzimine karşı metil alkol ile yarışarak metil alkolün toksik metabolitlere dönüşmesini yavaşlatır. Ancak bu tedavinin etkinliği fomepizole göre düşüktür.

Metil alkol yavaş yıkıldığı için asidoz düzeltildikten sonra hasta kendi haline bırakılırsa, yeniden asidoz gelişebilir. Bunun için antiasidotik tedaviye birkaç gün devam etmek gerekir.

Periton diyalizi metil alkol ve metabolitlerinin klerensini hızlandırabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **DİSULFİRAM MÜSTAHZARLARI**
   - Antabus (Nobel): 500 mg disülfiram, 25 tablet/kutu
2. **AKAMPROZAT MÜSTAHZARLARI**
   - Campral (Merck): 333 mg akamprozat, 84 tablet/kutu

62. Konu
NÖROLEPTİK İLAÇLAR

Giriş • Etki Mekanizmaları • Sınıflandırma • I. Fenotiazin Türevleri • 1. Alifatik Fenotiazinler, Klorpromazin • Diğer Alifatik Fenotiazinler • 2. Piperidinli Fenotiazinler, Tioridazin • 3. Piperazinli Fenotiazinler • Flufenazin hidroklorür ve esterleri • Diğer Piperazinli Fenotiazinler • II. Yapıca Fenotiazinlere Benzeyen İlaçlar • Zuklopentiksol • Loksapin • Klorprotiksen • III. Butirofenonlar • Haloperidol • Melperon • IV. Diğer Nöroleptikler • Pimozid • Sulpirid • Atipik Nöroleptikler • Klozapin • Risperidon • Olanzapin • Amisulpirid • Ketiapin • Zotepin ve sertindol • Aripiprazol • Nöroleptiklerin Yan Tesirleri • İlaç Etkileşmeleri • Nöroleptik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Farmakoloji Yönünden Şizofreni • Şizofreninin Nöroleptiklerle Tedavisinde Temel Kavramlar • Diğer Psikoaktif İlaçların Şizofreni Tedavisindeki Yeri • Nöroleptiklerin Kullanıldığı Diğer Durumlar • Müstahzar Örnekleri •

Başta şizofreni olmak üzere bazı psikozların tedavisinde kullanılan ve ortak özellik olarak beyinde nöronların dopaminerjik reseptörlerini bloke ederek dopaminerjik sinapslarda aşırımı inhibe eden ilaçlardır.

Şizofreni genellikle ergenlik döneminden 25 yaşa kadar olan gençlik döneminde başlayan ve toplumda görece sık görülen bir psikozdur. Düzenli halk sağlığı istatistikleri olan ABD'de 2000'lerin başında yaklaşık 4.750.000 şizofrenili bulunduğu (nüfusun yaklaşık %1.8'i) ve yılda tanı konulan olgu sayısının 100-150 bin olduğu kestirilmiştir. Hastalığın klinik özelliklerine ileride Klinik Farmakoloji ile ilgili kısımda değinilmiştir.

Nöroleptik ilaçlar, insan ve deney hayvanlarında genellikle **hipnoz veya aşırı bir sedasyon hali meydana getirmeksizin** spontan hareketlerde yavaşlama, çevreye karşı ilgisizlik, çevreden gelen uyarılara yanıt vermeye karşı isteksizlik, yavaşlama, heyecansızlık ve inisiyatifte ve merakta azalma oluştururlar. İlaca verilen bu yanıtlara karşın lokomotor fonksiyonlarda bir bozukluk, veya kognitif yeteneklerde (bellek, zihinden hesap yapma, usa vurma, çağrışım ve gerektiğinde dikkat etme gibi) fazla bir değişme genellikle olmaz. Bilinç bulanıklığı meydana getirmezler. Bazen hastada bir uyuklama hali meydana gelse bile çevreden gelen hafif uyarılara bile hasta yanıt verir; sorulan soruları yanıtlayabilir. İlaca bağlı olarak gelişen bu psişik tabloya **nöroleptik sendrom, psikomotor yavaşlama veya afektif (duygudurumsal) aldırmazlık ("indifferende")** gibi adlar verilir. Nöroleptikler bilinci bozmadan **agresifliği azaltırlar.** Maymunlar gibi, normal davranışları gereği agresif olan hayvanlarda ve beyin septumu lezyonu yapılarak agresif hale getirilmiş sıçanlarda da agresifliği azaltıp hayvanları **uysallaştırırlar** ("taming").

Nöroleptiklere bir zamanlar **majör trankilizanlar** adı da verilmiştir. Ancak majör ve minör trankilizanlar arasında, farmakolojik etkiler ve klinik kullanılış yönünden belirgin farklar olması nedeniyle, bu iki ilaç grubunun trankilizan sıfatına dayanan ortak bir başlık altına konulması kavram karışıklığına neden olmuştur. Bundan dolayı böyle bir sınıflandırma tavsiye edilmez. Benzodiazepinler gibi anksiyolitik ilaçları içine alan ve eskiden minör trankilizanlar denilen ilaç grubu, farmakolojik etkileri yönünden nöroleptik ilaçlardan ziyade hipnosedatif ilaçlara (örneğin barbitüratlara) daha fazla benzerler. Ayrıca kullanım boyutları ve tıbbi önemleri bakımından "minör sayılmazlar"

Nöroleptik ilaçların hipnosedatif ilaçlardan temel farkları: Nöroleptik ilaçlar, hipnosedatif ilaçlardan farmakolojik etki yönünden diğer bazı noktalarda da ayrılırlar:

(i) Nöroleptik ilaçlar öfori meydana getirmezler. Hasta durumunun düzeldiğini farkeder, fakat belirgin bir öfori göstermez. Hipnosedatif ilaçların aksine nöroleptiklere karşı psişik ve fiziksel bağımlılık gelişmez. Antipsikotik etkilerine karşı aşağıda açıklandığı gibi tolerans oluşmaz veya çok az oluşur; ancak ekstrapiramidal etkilerine ve sedatif veya alfa–adrenerjik reseptör blokörü ya da antikolinerjik etkileri gibi özgül olmayan etkilerine karşı kısmi tolerans gelişir.

(ii) Nöroleptik ilaçlar, şartlanmış ("koşullanmış, "conditioned") refleksler üzerinde hipnosedatif ilaçlarınkinden farklı etki yaparlar. Şartlanmış davranışsal reaksiyonları azaltma kapasiteleri, şartlanmamış (koşullanmamış) reaksiyonlara karşı olandan belirgin derecede daha fazladır. Bu, sıçanlar üzerinde yapılan şu deneyle gösterilebilir: Döşemesi iletken metal çubuklardan yapılmış bir kafes içinde bulunan sıçan, döşemeye belirli şiddette elektrik akımı verildiğinde bunun yapacağı "nahoş" etkiden kurtulmak için kafesin ortasına konulan tahta çubuğa tırmanır. Bu şartlanmamış doğal bir kaçma reaksiyonudur ("escape response"). Eğer akım uygulanmasından kısa bir süre önce zil çalmak suretiyle, hayvan ses şeklinde bir uyarıyla şartlandırılırsa, daha akım uygulanmadan, zil sesini duyar duymaz tahta çubuğa tırmanır. Bu şartlanmış bir reaksiyondur ve **şartlanmış sakınma reaksiyonu** ("conditioned avoidance response") adını alır. Nöroleptik ilaç verilen deney hayvanında şartlanmış reaksiyon (sakınma) kaybolur, fakat kaçma reaksiyonu dozun aşırı olmaması koşuluyla pek değişmez. Hipnosedatif ilaçlar verildiğinde deney hayvanlarında sakınma reaksiyonu kaybolduğu gibi kaçma reaksiyonu da azalmış yavaşlamış veya kaybolmuştur.

Nöroleptik ilaçların ekstrapiramidal sistem üzerindeki yan tesirlerinin deneysel bir göstergesi, deney hayvanında katalepsi yapmasıdır. İlacın deney hayvanında **katalepsi** (bkz. Klorpromazin kısmı) yapan dozu, şartlandırılmış sakınmayı inhibe eden dozuna göre ne kadar yüksekse ilaç söz konusu yan tesirleri o kadar az gösterir.

Nöroleptik ilaçlarla, hipnosedatif ilaçların diğer bazı farmakolojik etkileri yönünden de farkları vardır. Bunlara Kitabın 6. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1912).

ETKİ MEKANİZMALARI

Nöroleptik ilaçların antipsikotik etkililiğinin, mezensefalonda ventral tegmental alandaki (VTA) nöronlardan çıkan **mezolimbik dopaminerjik sinir uçlarının** limbik sistemdeki ve **mezokortikal dopaminerjik sinir uçlarının** (bkz. 54. Konu) prefrontal korteksteki ucundaki sinapslarda postsinaptik dopaminerjik D_2 reseptörleri bloke etmeleri ile ilişkili olduğunu gösteren çok kanıt vardır. Ör-

neğin her bir ilacın günlük dozu ile o ilacın D_2 reseptörlere afinitesinin bir göstergesi olan disosiyasyon sabiti (K_d) arasında **lineer korrelasyon** vardır. Ancak böyle bir ilişkiye uymayan gözlemler de vardır. Bu uyumsuzluk ilacın beyinde birikmesi ve bu nedenle plazmadaki ilaç konsantrasyonunun beyindekini yansıtmaması ile ilişkili olabilir. Diğer bir uyumsuz gözlem klozapin, ketiapin ve diğer benzepin türevleri gibi atipik nöroleptiklerin D_2 reseptörlere afinitesinin görece düşük olmasıdır. D_2 reseptörler genellikle motor fonksiyonların kontrolunda rol oynayan **bazal gangliyonlarda** yaygın olarak bulunan ana dopamin reseptörü tipi oldukları için atipik nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan tesir riskinin az olması bu özelliklerine dayanır. Bazal gangliyonlardaki belirtilen duruma karşılık nöroleptiklerin antipsikotik etkisi ile ilişkili beyin bölgesi olan limbik sistemdeki ve prefrontal kortekstеki nöronlarda D_2 reseptörler yanında, D_3 ve D_4 tipi dopaminerjik reseptörler de bulunur ve bu reseptörler de nöroleptikler tarafından bloke edilir.

Klozapin ve benzeri atipik nöroleptikler D_3 ve özellikle limbik sistemde yüksek oranda eksprese edilen D_4 reseptörlere görece yüksek afinite gösterir; D_2 reseptörlere afiniteleri daha düşüktür. Uzun süre klozapin verilmesi, bu nedenle D_4 reseptörlerin sıklığını artırır ("upregulation" yapar). D_4 reseptörlerin yoğunluğunun şizofrenili hastaların beyninde artmış olduğu in vitro testlerle gösterilmiştir. Sadece D_4 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlar, serotonin 5–HT_2 reseptörlerin 5–HT_{2A} alt-tipini de bloke etseler bile psikozlu hastalarda antipsikotik etki göstermezler. Tipik ve atipik nöroleptiklerin uzun süre verilmesi D_2 ve D_4 reseptörlerin uzun süreli blokajı nedeniyle bunların beyinde ekspresyonunu ve yoğunluğunu artırır; fakat D_3'lere dokunmaz. Bu gözleme dayanarak D_3 reseptörlerin antipsikotik etki oluşmasında kritik öneme sahip olmadığı ileri sürülmüştür (Baldessarini ve Tarazi, 2001). D_1–benzeri reseptörler diye adlandırılan D_1 ve D_5 reseptörlerin selektif blokajına neden olan SCH 23390 maddesi ve benzeri ilaçlar klinik denemelerde zayıf antipsikotik etki göstermişlerdir.

Yukarıda belirtilen duruma göre D_2 tipi reseptör blokajı nöroleptiklerin antipsikotik etkilerinde ortak etkiyi teşkil eder. Atipik nöroleptiklerin bu tip reseptörlere fazla afinite göstermemeleri, fakat D_3 veya D_4 reseptörler gibi tek başına bloke edilmeleri halinde yukarıda açıklandığı gibi antipsikotik etkiye katkısı fazla olmayan reseptör tiplerine yüksek afinite göstermeleri, antipsikotik etkiden tek bir dopamin reseptörü tipinin blokajının sorumlu olmadığını ortaya koyar. Ayrıca, bu durum, dopamin reseptörleri yanında serotonin ve diğer tür bazı nöromediyatör reseptörlerin blokajının da antipsikotik etkiye önemli katkısının olabileceğini gösterir. Bunlardan üzerinde en fazla durulan serotonin **5–HT_2 reseptörleri**dir ve katkısı aşağıda açıklanmıştır.

Nöroleptiklerin ekstrapiramidal nörolojik yan tesirlerinin mekanizması bağlamında ise **nigrostriatal dopaminerjik yolağın** bazal gangliyonlardaki ucunda yer alan sinapslardaki postsinaptik D_2 reseptörlerin blokajı bu tür yan tesirlerden tek başına sorumlu gözükmektedir. Hipotalamustaki tuberoinfundibuler dopaminerjik kısa yolağın eminentia media'daki ucunda salıverilip ön hipofize taşınan nörohormon niteliğindeki dopaminin prolaktin ve diğer ön hipofiz hormonu salgılayan endokrin hücrelerde etkilediği reseptörler de esas olarak veya tek başına D_2 tipi reseptörlerdir. Belirtilen durum nedeniyle, D_2 reseptörlere düşük afinite gösteren klozapin ve benzeri atipik nöroleptiklerin ekstrapiramidal ve endokrin yan tesirleri belirgin derecede azdır.

Limbik sistem üzerinden oluşan antipsikotik etkide **birden fazla dopamin reseptör türü**nün (belki de ilave olarak diğer nörotransmiterlerin reseptörlerinin) "kokteyli"nin ve bazal gangliyonlar üzerinden oluşan yan tesirlerde esas olarak sadece D_2 türü reseptörlerin rol oynaması varsayımını destekleyen diğer bir kanıt aşağıdaki gözlemdir. Sinapslarda fonksiyonel postsinaptik reseptör tipinin, antagonist ilaçlar tarafından sürekli blokajı nörotransmiterin sentezinde ve salıverilmesinde **adaptif veya kompanse edici artma**ya neden olur; bu nörofizyolofinin genel kuralıdır. Sentez ve salıverilme ile birlikte nörotransmiterin yıkımı ve metabolitlerinin oluşumu da artar. Bu durum kısaca nörotransmiter "turnover"inin artması demektir. Uzun süre nöroleptik ilaçlar verildiğinde, başlangıçta ilk günlerde limbik sistemde ve bazal gangliyonlarda dopamin turnover'i hızlanır. Buna paralel olarak dopaminerjik nöronlarda deşarj frekansı (eksitasyon durumu) artar; daha sonra adaptasyon tamamlanır ve nöronal etkinlik azalır, bu duruma "depolarizasyon inhibisyonu" denilir. Sözü edilen adaptif değişiklikler limbik sistemdeki dopamin nöronlarından çok, bazal gangliyonlardakilerde gelişir. İlginç olarak başlangıçtaki eksitasyon dönemi, klinikte ilaca bağlı akut distonik reaksiyonların ortaya çıkması dönemine, depolarizasyonun inhibisyonu dönemi ise klinikte ilaca bağlı parkinson–benzeri bradikinezi oluşması dönemine zaman bakımından denk gelir.

Nöroleptiklerin terapötik etkililiklerinin temelini teşkil eden antipsikotik etkinlikleri ile yan tesirlerinin önemli bir bölümünü oluşturan ekstrapiramidal nörolojik etkileri arasında yukarıda açıklanan beyindeki etki yeri ve etkilenen reseptör türlerinin farkı yanında, aşağıdaki **temel farklar** da vardır: (i) Antipsikotik etkilerine karşı tolerans gelişmediği ve bu etkiler zamanla pek azalmadığı halde akut ekstrapiramidal etkilerden bazılarına karşı, aşağıda yan tesirler kısmında belirtildiği gibi, zamanla tolerans gelişir. (ii) Limbik yapılardaki dopamin sistemi ile bazal gangliyonlardaki dopamin sisteminin fonksiyonel özellikleri ve diğer nöromediyatörler (örneğin kolinerjik nöronların salıverdiği asetilkolin gibi) tarafından modülasyonu farklı olduğu için bazı ilaçlar (örneğin antikolinerjik ilaçlar) bazal gangliyonlarda nöroleptik ilaçların yaptığı dopamin turnover'i artmasını bloke ettikleri halde limbik sistemdekine dokunmazlar. (iii) Dopamin turnover'inin nöroleptik ilaçlar tarafından başlangıçta artırılması olayı bazal gangliyonlardaki dopamin nöronlarında belirgin olduğu halde limbik sistem dopamin nöronlarında o kadar belirgin olmaz.

Nöroleptik ilaçlar **postsinaptik** D_2 reseptörler ile birlikte **presinaptik** D_2 reseptörleri de bloke ederler. Gerek dopaminerjik sinir uçlarındaki ve gerekse mezensefalondaki dopaminerjik nöron somalarındaki ve onların dendritlerindeki presinaptik D_2 reseptörlerin blokajının, sinir ucundan dopamin salıverilmesi olayını ve nöronun somatodendritik bölgesini, salıverilen dopaminin inhibitör (frenleyici) etkisinden kurtarır; böylece dopaminerjik aşırımı güçlendirir ve nöron somalarını hiperaktif duruma getirir. Bu akut olayın, nöroleptik ilaçların antipsikotik etki-

sini, eğer ilaç postsinaptik D_2'ler üzerinde çok daha güçlü blokör etkinlik göstermiyorsa azaltması beklenir. Presinaptik reseptör blokajına bağlı olarak dopaminerjik aşırımın akut bir biçimde güçlenmesi, nöroleptik ilaçların antipsikotik etkilerinin geç olarak ortaya çıkmasının nedeni olabilir.

Nöroleptik ilaçların uzun süre uygulanması postsinaptik dopaminerjik reseptör sayısını artırır ve reseptörlerde endojen dopamine karşı **supersensitivite** oluşmasına yol açar. Bu olay, özellikle nigrostriatal yolağın striatumdaki sinapslarında meydana gelir ve **tardif diskinezl** (bkz. s. 761) oluşmasının temelini teşkil eder. Henüz tam olarak açıklanamayan nedenlerle, kronik nöroleptik ilaç uygulanması, mezolimbik ve mezokortikal yolakların limbik sistem ve prefrontal kortekste bulunan uçlarındaki sinapslarda bulunan postsinaptik dopamin reseptörlerinde belirgin bir supersensitivite oluşturmaz.

Serotonerjik reseptörler ve nöroleptik ilaç etkisine katkısı: Klozapin, olanzapin ve risperidon gibi atipik nöroleptiklerin, nöronların serotonin **5–HT_2 reseptörleri**ne karşı afinitesi, D_2 reseptörlere olan afinitelerine göre belirgin derecede daha fazladır; adıgeçen ilaçlar bu reseptörleri daha güçlü bir şekilde bloke ederler. Tipik nöroleptiklerin çoğu ise D_2 reseptörleri daha güçlü bloke ederler. Atipik nöroleptiklerin beyindeki D_2 reseptörleri in vivo işgal oranının %50 dolayında olduğu halde, aynı anda 5–HT_2 reseptörleri işgal oranının %70, hatta %90'a vardığı hastalarda pozitron emisyon tomografisi (PET) yöntemi uygulanarak bulunmuştur.

Öte yandan, 5-HT_2 reseptörlerin selektif bir antagonisti olan **ritanserin** şizofrenili hastalarda şizofreninin önemli belirtilerinden olan halüsinasyonlara ve delüzyonlara karşı etkili değildir, sadece çevre ile ilişkileri düzeltebilir ve nöroleptik tedavisinin bir komplikasyonu olarak gelişen akatisia'yı hafifletebilir.

Ancak, ritanserin ve benzeri selektif **5–HT_2 reseptör blokörlerinin haloperidol ile kombine olarak verilmesi,** şizofreni hastalarında, tek başına klozapin ile meydana getirilene benzeyen bir antişizofrenik etki kalıbı oluşturur. Bu gözlemlere dayanarak atipik nöroleptiklerin antişizofrenik etkinliğinde, **dopamin reseptörleri yanında, 5–HT_2 reseptörlerin blokajının** da rol oynadığı söylenebilir; sonuncu etkinin özellikle, klozapin ve benzeri ilaçların şizofreninin negatif semptomlarını (bkz. s. 764) düzeltmesine katkısı olabilir.

Ondansetron ve benzeri serotonin **5–HT_3 reseptör** blokörleri, nucleus accumbens ve diğer limbik yapılarda dopaminerjik nörotransmisyonu inhibe ederler ve antişizofrenik etki potansiyelleri vardır. Ancak, klozapin'in 5–HT_3 reseptörler üzerindeki blokör etkinliği, 5–HT_2 reseptörler üzerindekine göre 10–20 kez daha zayıftır. Bu nedenle, 5–HT_3 reseptör blokajının klozapin ve benzeri atipik nöroleptiklerin terapötik etkinliğine katkı olasılığı düşüktür.

Sınıflandırma

Nöroleptik ilaçlar aşağıda **dört grup** halinde sunulmuşlardır: (i) Fenotiazinler, (ii) Yapıca fenotiazinlere benzeyen ilaçlar, (iii) Butirofenonlar ve (iv) Diğer nöroleptikler (atipik nöroleptikler dahil).

I. FENOTİAZİN TÜREVLERİ

Fenotiazin türevi ilaçlar en eski ve oldukça fazla kullanılan nöroleptiklerdir. Fenotiazin çekirdeği üzerindeki azot atomuna bağlı radikalin kimyasal özelliğine göre, çeşitli üyeler arasında farmakolojik etki yönünden ikincil bazı farklar bulunur. Bu radikalin türüne göre fenotiazin türevleri **alifatik veya dimetilaminopropil'li fenotiazinler** ve **piperazinli fenotiazinler** olarak **iki alt–gruba** ayrılırlar.* Çeşitli fenotiazin türevi ilaçların kimyasal yapıları Şekil 62.1'de ve terapötik doz eşdeğerleri ile başlıca yan tesirleri Tablo 62.2'de gösterilmiştir. Fenotiazinler dopaminerjik reseptörlerden başka alfa–adrenerjik, serotonin 5–HT_2, histamin H_1 ve muskarinik (kolinerjik) reseptörleri de bloke ederler. Bu reseptörler üzerindeki blokör etkinlikleri diğer bazı nöroleptiklerinkiler ile karşılaştırmalı olarak Tablo 62.1'de gösterilmiştir.

Fenotiazinlerin prototipi olarak, alifatik fenotiazin bileşiği olan klorpromazine ayrıntılı olarak değinilecek, diğer ilaçların ise klorpromazine göre farklı olan yönleri belirtilecektir.

I. ALİFATİK FENOTİAZİNLER

Klorpromazin

Klorpromazin, epey bir süre önceden beri antihistaminik olarak kullanılan bir fenotiazin türevi olan prometazin (Phenergan)'dan, başka antihistaminik ilaçlar geliştirmek amacıyla yapılan çalışmalar sonunda, 1950'lerin başlangıcında Fransa'da bulunmuştur; tıpta ilk kullanılan ve değerini günümüzde kısmen koruyan bir nöroleptik ilaçtır.

Klorpromazin insana 25–50 mg dozunda ağızdan veya intramüsküler verildiğinde yukarıda tanımlanan **nöroleptik sendrom belirtilerini** oluşturur. Ayrıca **sedatif etkisi** de vardır ve diğer gruptaki fenotiazinlerinkine göre daha fazladır. Uzun süre kullanıldığında diğer bazı etkileri gibi sedatif etkisine karşı da tolerans oluşur; fakat antipsikotik etkisine karşı tolerans oluşmaz. Fenotiazinler içinde sedatif etkisi en zayıf olanlar piperazinli bileşiklerdir. Klorpromazin'in sedatif etkisi barbitüratlarınkinden farklıdır; şöyle ki klorpromazin verilen hastada uyuşukluk hali ve motor koordinasyon bozukluğu ve ataksi meydana gelmeksizin sedasyon olur; hasta uyuklasa bile kolayca uyandırılabilir. Klorpromazin narkotik analjeziklerin ve hipnotik ilaçların yaptığı sedasyon ve hipnozis halini potansiyalize eder; aynı şekilde genel anesteziklerin depresan etkilerini arttırır. Piperazinli bileşikler hariç diğer fenotiazinler de bu özelliğe sahiptirler.

Klorpromazin yüksek dozda verildiğinde insan ve deney hayvanlarında **katalepsi** (katatoni) yapar. Bu; hareketsiz olarak, kıpırdamadan durma ve iskelet kaslarının tonusunun azalması sonucu deneğin, kendine uygulanan postür değişikliğini veya ekstremitelerine verilen pozisyon değişikliğini aynen muhafaza etmesi ile karakterize somatik plastisite (mum esnekliği/"waxy flexibility") halidir. İlacın striatumda dopamin reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır.

Klorpromazin; **amfetaminler**in, **kokain**in ve **bazı psikomimetik ilaçların** meydana getirdiği psişik stimü-

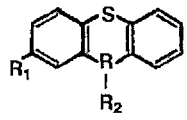
* Piperidin türevi fenotiazin ilaçlar artık kullanılmadığından sınıflandırmaya dahil edilmemiştir.

lasyon, öfori, hallüsinasyon ve delüzyon hallerini ortadan kaldırır. Pentilentetrazol ve striknin gibi analeptik ilaçların veya korteksin elektriksel stimülasyonunun neden olduğu somatik stimülasyonu ve **konvülsiyonları önleyemez;** aksine, bu stimüle edici etkenlere karşı stimülasyon eşiğini düşürür ve deneği bu etkenlerin yaptığı deneysel konvülsiyona duyarlı kılar **(prokonvülsif etki).**

Klorpromazin nigrostriatal sistemi etkiler; striatum'daki kolinerjik ve diğer nöronlar üzerinde dopaminerjik aksonların yaptığı tonik inhibitör etkiyi ortadan kaldırarak **ekstrapiramidal bozukluk** belirtileri oluşturur. Bu belirtilere yan tesirler arasında ileride değinilecektir. Klorpromazin, dopaminerjik reseptörleri etkileyen dopamin ve apomorfin gibi maddelerin santral ve periferik dopaminerjik etkilerini kompetitif bir biçimde antagonize eder.

Klorpromazin medulla oblongata (bulbus)'taki vazomotor merkez ve solunum merkezi üzerinde hafif, aynı bölgedeki **chemoreceptor trigger zone** üzerinde ise güçlü inhibitör etki gösterir. Sonuncu etkisi nedeniyle çeşitli ilaçların (apomorfin, genel anestezikler, dijital gikozidleri, ergot alkaloidler gibi) ve toksinlerin yaptığı **bulantı ve kusmayı ortadan kaldırır.** Üremi, diyabetik asidoz, radyasyon hastalığı ve lösemide ve anestezi–sonrasında meydana gelen kusmalara karşı da etkilidir. Mide–barsak mukozası, vagusun nodoz gangliyonundan ve vestibüler sistemden gelen uyarılara bağlı kusmaya karşı ise fazla etkili değildir. Kusma merkezini deprese etmez. Hareket hastalığına bağlı kusmada dimenhidrinat, siklizin ve benzeri antihistaminikler kadar etkin değildir.

Klorpromazin **hipotalamus** üzerinde genellikle depresyon yapar. Termoregülatör merkezi felç eder ve soğuk ortamdaki kimsede **hipotermi** oluşturabilir. Sıcak ortamdaki kimselerde ise hipertermi yapabilir. Hipofizer **gonadotropinlerin** salgılanmasını deprese ederek kadınlarda ovülasyonu ve deney hayvanlarında östrus siklusunu orta-



Dimetilpropil bileşikleri (alifatik)	R_1	R_2
Klorpromazin	Cl-	$-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$
Asepromazin	CH_3CO-	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$
Levomepromazin	CH_3O-	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$
Promazin	H-	$-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$
Piperazin bileşikleri		
Perfenazin	Cl-	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$ piperazin $-CH_2-CH_2-OH$
Flufenazin	CF_3-	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$ piperazin $-CH_2-CH_2-OH$
Trifluoperazin	CF_3-	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$ piperazin $-CH_3$
Proklorperazin	Cl-	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$ piperazin $-CH_3$
Piperidin bileşikleri*		
Tioridazin	CH_3S-	$-CH_2-CH_2-$ piperidin $-CH_3$

Şekil 62.1. Fenotiazin türevi nöroleptiklerin kimyasal yapıları.

dan kaldırır. Bu etkiye karşı tolerans meydana gelir. Bununla beraber uzun süre kullanıldığında amenore yapabilir. ACTH salgılanmasını da inhibe eder. **Prolaktin** salgılanmasını artırır. Büyüme hormonu salgılanmasını azaltır; ancak, akromegalide kullanılabilecek kadar fazla etki yapmaz. Klorpromazin ve diğer nöroleptiklerin sayılan endokrin etkilerinin nedeni, adı geçen hormonların ön hipofizden salgılanmalarının hipotalamustan portal sistem yoluyla gelen dopamin tarafından modüle edilmesidir.

Otonom sinir sistemi ile ilgili olarak klorpromazin güçlü **alfa–adrenerjik (α_1) reseptör bloke edici** etkiye sahiptir. Hastaya verilen semptomimetik ilaçların presör etkisini ortadan kaldırır. Beta–adrenerjik reseptörlere etkisizdir. Ortostatik hipotansiyon yapar. Bunda alfa–adrenerjik reseptör blokörü olmasının ve ikincil olarak medulla oblongatadaki ve hipotalamustaki vazomotor merkezleri deprese etmesinin katkısı vardır. Klorpromazin, hipotansiyona bağlı refleks etkisi ve **antikolinerjik etkisi** nedeniyle taşikardi oluşturur. Lokal anestezik etkisi vardır. Kalpte kinidin–benzeri etki yapar; buna bağlı olarak antiaritmik etki gösterir. Klorpromazin'in yaptığı ortostatik hipotansiyon ve taşikardiye karşı birkaç haftalık tedavi süresi içinde tolerans oluşur. Otonomik gangliyonları etkilemez. Antikolinerjik etkisi nedeniyle, ağız ve boğaz kuruluğu, konstipasyon ve diğer atropin–benzeri etkiler meydana getirir. Klorpromazin'in güçlü **antihistaminik etkisi** vardır. Serotonin 5–HT_2 reseptörlerini de bloke eder. Çeşitli nöroleptiklerin yukarıda sözü edilen etkiler bakımından karşılaştırılması Tablo 62.1 de gösterilmiştir.

Klorpromazin **gama kangalı (bkz.** 58. Konu) üzerinde etkilidir. Gama motor nöronlar üzerindeki supraspinal fasilitatör etkiyi baskılar. Buna bağlı olarak çizgili kaslarda gevşeme yapar; kedide **deserebrasyon rijiditesini** çözer. Ayrıca omurilikteki ara–nöronları da bloke eder; monosinaptik reflekslere dokunmaksızın polisinaptik spinal refleksleri inhibe eder. Alfa motor nöronlar üzerindeki supraspinal fasilitatör etkiyi değiştirmez; bundan dolayı kedide deneysel **iskemik rijiditeyi** etkilemez.

Farmakokinetiği: Klorpromazin mide–barsak kanalından yaklaşık % 30 oranında absorbe edilir. Plazma proteinlerine % 95–98 oranında bağlanır. Karaciğerden ilk geçişte önemli ölçüde inaktive edilir. Ayrıca ince barsak mukozasından geçerken de metabolize edilir. Bu nedenle; ağızdan alınan dozu, parenteral verilen aynı doza göre daha az etkili olur. Barsaktan absorbe edilen miktarın % 60–70 kadarı karaciğerden safraya itrah edilir ve enterohepatik siklusa girer. Bu durum klorpromazin etkisinin uzamasına neden olur. Klorpromazinin eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 30 saat kadardır. Günlük dozu günde bir kezde verilebilir. Karaciğerdeki primer biyotransformasyonu hidroksillenmek ve sülfoksid türevine dönüştürülmek suretiyle olur. Böbreklerden kısmen değişmemiş halde ve kısmen de bu metabolitleri halinde itrah edilir.

Kahve ve çay klorpromazini suda çözünmeyen kompleks halinde çöktürür; deney hayvanlarında klorpromazin absorpsiyonunu azalttıkları gösterilmiştir.

Kullanılışı: Klorpromazin aşağıdaki indikasyonlarda hala kullanılır: (i) Şizofreni ve diğer psikozlar, mani ve kısa süreli yardımcı ilaç olarak ağır anksiyete, psikomotor ajitasyon, eksitasyon ve saldırgan ve tehlikeli nitelikte

TABLO 62.1

Bazı nöroleptik ilaçların dopaminerjik, alfa-adrenerjik (α_1), serotonerjik ($5\text{-}HT_2$), histaminerjik (H_1) ve kolinerjik muskarinik reseptörler üzerindeki göreli blokör etkinliklerinin karşılaştırılması[1]

	D_1	D_2	α_1	$5\text{-}HT_2$	H_1	Muskarinik
Fenotiazinler:						
Klorpromazin	+	++	+++	+	+	+
Tioridazin	++	++	+++	++	±	+
Levomepromazin	–	+	+++	+++	+	–
Perfenazin	–	+++	+	+	+	–
Butirofenonlar:						
Haloperidol	–	+++	+	+	–	–
Diğerleri:						
Pimozid	–	+++	–	±	–	–
Sulpirid	–	+++	±	–	–	–
Zuklopentiksol	++	+++	+	+	–	–
Klozapin	±	+	+++	+++	+	±
SCH 23390	+++	–	–	±	–	–

1. Tamminga ve Gerlach, 1987'den yararlanılarak hazırlanmıştır. +++ : Yüksek afinite gösterir (güçlü blokör). ++: Orta derecede afinite gösterir (orta etkili blokör). +: Az afinite gösterir (düşük etkili blokör). ± : Çok az afinite gösterir (çok düşük etkili blokör). – : Etkisiz veya hemen hemen etkisiz.

impülsif davranış, ayrıca çocukluk şizofrenisi ve otizm. (ii) Cerrahi girişim için hipotermi oluşturma ve (iii) İnatçı hıçkırık. Ağızdan başlangıçta günde 3 kez 25 mg verilir, sonra doz alınan yanıta göre artırılır. İdame dozu günde 75-300 mg kadardır, psikozlarda günde 1 g'a çıkmak gerekebilir. Acil olmayan durumlarda dozun yavaş olarak artırılması tavsiye edilir. Doz ayarlandıktan sonra günlük doz bir kezde verilebilir. Yaşlılarda erişkin dozunun 1/3'ü veya yarısı verilir. Çocuk dozu günde 0.5 mg/kg'dır. Hastalık belirtileri kontrol altına alındıktan sonra (genellikle iki haftalık tedaviden sonra), doz giderek etkin minimum doz düzeyine düşürülür.

Akut durumlarda derin i.m. injeksiyonla uygulanır; başlangıçta 6-8 saatte bir 25-50 mg verilir, belirtiler kontrol altına alınana kadar sürdürülür. Genellikle günde 1 g düzeyini geçmek gerekmez. Bundan sonra oral tedaviye geçilir ve uygun görüldüğü zaman dozun azaltılmasına başlanır. Ven çeperini tahriş ettiği için intravenöz verilmesi tavsiye edilmez.

Çocuklarda rektal yoldan süpozituvar şeklinde verilebilir. Bu yoldan biyoyararlanımı düşük olduğu için doz, ağız yolundan verilenin iki katıdır (1 mg/kg). Süpozituvarı baz klorpromazin ile yapılır ve Türkiye'de bulunmaz.

Klorpromazin ve seçilmiş diğer antipsikotiklerin yaklaşık **eşdeğer günlük dozları** ileride klinik farmakoloji ile ilgili bölümde gösterilmiştir.

Klorpromazin'in **yan tesirlerine** diğer ilaçlarınki ile birlikte toplu olarak, ileride değinilmiştir. Ekstrapiramidal yan tesirleri, fenotiazinlerin çoğuna oranla daha az oluşturur. Karaciğer ve kemik iliği üzerinde yaptığı toksik etkiler seyrek görülmekle beraber, bu iki etki klorpromazinde diğer fenotiazinlerde olduğundan daha belirgindir. En fazla fotosensitizasyon yapan fenotiazindir.

Diğer alifatik fenotiazinler: Bunlar arasında **aseprom**azin, **levomepromazin, promazin ve trifluopromazin** bulunur. Farmakolojik profilleri klorpromazininkine benzer.

2. PİPERAZİNLİ FENOTİAZİNLER

Flufenazin hidroklorür ve esterleri

Flufenazin, piperazinli fenotiazinlerin prototipidir. Gravimetrik etki gücü en yüksek olan (mg dozu en küçük) fenotiazindir. Güçlü antiemetik ve antivertigo etki gösterir. Ekstrapiramidal sistemi diğer iki gruptaki fenotiazinlere göre fazla etkiler. Sedatif etkisi diğer alt-gruplardaki fenotiazin türevlerininkine göre hafiftir.

Başlangıçta ağızdan günde 2.5–10 mg dozunda uygulanır. Daha sonra idame dozuna geçilir (günde 1–3 mg). Ciltaltı ve intramüsküler yoldan da uygulanabilr. **Dekanoat ve enantat esterlerinin** bitkisel yağ içindeki injeksiyonluk **depo preparatı** 2–6 haftalık intervallerle 12.5–100 mg dozunda intramüsküler uygulanır. Bu uzun süreli preparatlar, idame tedavisi için tercih edilirler; dozlarının bireyselleştirilmesi gerekir.

Flufenazin depo preparatları ile depo preparatları bulunan **diğer nöroleptikler** olan **zuklopentiksol dekanoat, flupentiksol dekanoat** ve **haloperidol dekanoat**'ın **yaklaşık eşdeğer dozları** aşağıda gösterilmiştir.

İlaç	Doz (mg)	Ara (genellikle)
Flufenazin dekanoat	25	2 hafta
Zuklopentiksol dekanoat	200	2 hafta
Flupentiksol dekanoat	20-40	2-4 hafta
Haloperidol dekanoat	100	4 hafta
Risperidon (atipik nöroleptik)	25-50	2-4 hafta

Depo preparatlar şizofrenili veya diğer bir psikozlu hasta kısa etki süreli alışıldık ilaç preparatlarıyla stabilize edildikten sonra sadece **idame tedavisi için** kullanılır.

Diğer piperazinli fenotiazinler: Bu alt-gruptaki diğer ilaçlar **trifluoperazin, perfenazin, proklorperazin, asetofenazin** ve **karfenazin**'dir. Bu ilaçlardan **proklorperazin,** psikoz tedavisinde genellikle kullanılmaz. **Güçlü antiemetik** ve **antivertigo** etkisi nedeniyle kusmaların, Meniere hastalığı, labirintit ve diğer nedenlere bağlı verti-

TABLO 62.3

Fenotiazin türevi ilaçların alt-gruplarının ve butirofenonların çeşitli etkileri yönünden genel olarak karşılaştırılması

İlaçlar	Sedatif etki	Anikolinerjik etki	Ekstrapiramidal etki	Ortostatik hipotansiyon	Hepatotoksik etki	Antiemetik etki
Alifatik fenotiazinler	+++	++	++	+++	+++	++
Piperazinli fenotiazinler	++	+	+++	+	++	+++
Butirofenonlar	+	-	+++	+	±	++

gonun tedavisinde ve migren tedavisinde kullanılır (bkz. 98.Konu). Olağan dozu günde 2 kez 3–6 mg'dır ve sublingual verilir.

Fenotiazin türevi ilaç alt-gruplarının çeşitli etkiler bakımından kendi aralarında ve butirofenon türevi ilaçlarla karşılaştırılması Tablo 62.3'te gösterilmiştir.

II. YAPICA FENOTİAZİNLERE BENZEYEN İLAÇLAR

Fenotiazin halka sistemi yerine ona çok benzeyen üçlü **tioksanten** veya **dibenzoksazepin** halkası içeren ve antipsikotik olarak kullanılan dört ilaç aşağıda belirtilmiştir. Tioksanten türevi ilaçlar diğer nöroleptikler gibi dopamin D_2 reseptörlerini bloke ederler; ancak fenotiazinler (tioridazin hariç), dopamin D_1 reseptörleri üzerinde genellikle zayıf blokör etkinlik gösterdiği halde tioksantenler görece belirgin D_1 blokörü etki yaparlar. Bu temel farkın klinik etkililik yönünden önemi halen belli değildir.

Zuklopentiksol, zuklopentiksol asetat ve dekanoat

Seyrek olarak ekstrapiramidal yan tesir yaptığı görülen tioksanten türevi bir nöroleptiktir. **Pentiksol**'un, Z (cis) izomeridir. Zuklopentiksol alışıldık oral tablet ve injeksiyonluk preparatı şeklinde, zuklopentiksol asetat şekli yağlı çözücü içinde hazırlanmış görece kısa (2-3 gün) etkili yarı-depo ampul preparatı ve zuklopentiksol dekanoat şekli uzun etkili depo preparatı (etki süresi 1-4 hafta) şeklinde pazarlanmıştır.

Şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde özellikle ajite, saldırgan ve düşmanca davranış gösteren olguların tedavisinde kullanılır.

Şizofreni tedavisinde başlangıçta günde 20–30 mg dozunda verilir; gerekirse günlük doz 150 mg'a kadar artırır. Dihidroklorür tuzundan hazırlanan tablet ve injeksiyonluk şekilleri vardır. İdame dozu günde 20–50 mg kadardır. İdame için **dekanoat esterinden** hazırlanan **depo** şekli 2–4 haftada bir 200–500 mg derin i. m. injeksiyon şeklinde tercihan uygulanabilir. Psikozun akut döneminde 2–3 günde bir 50 mg i.m. injekte edilen **asetat esterinden** hazırlanmış **yarı–depo** ampulu da kullanılır. Bu ampul depo ampulle karıştırılarak da uygulanabilir ve böyle bir uygulama tek başına uygulanan depo ampulun geç başlayan tesirini kompanse eder.

Flupentiksol ve flupentiksoi dekanoat: İkinci ilaç birincinin uzun etkili depo preparat şeklinde kullanılan esterleşmiş şeklidir. Flupentiksol; şizofreni ve diğer psikozların, özellikle apatik ve kendini çevreden çekmiş ("withdrawal") olguların tedavisinde ve depresyon tedavisinde tablet şeklinde ağız yolundan kullanılır. Manik veya psikomotor hiperaktivite gösteren olgularda kontrindikedir. Flupentiksol dekanoat, yağlı çözücüde hazırlanmış uzun etkili (2-4 hafta) depo ampul şeklinde derin i.m. injeksiyon suretiyle uygulanarak şizofreni ve diğer psikozlarda hasta oral flupentiksol veya diğer ilaçlarla stabilize edildikten sonra idame tedavisi için kullanılır.

Flupentiksol, ağızdan günde 2 kez 3-9 mg verilir; yaşlılarda bu dozun 1/4-1/2'si verilir. İnjeksiyonluk depo preparatı 2-4 hatfada bir 20-40 mg i.m. uygulanır.

Bu gruptaki diğer ilaçlar loksapin ve klorprotiksen'dir. Bunlara 10. Baskıda kısaca değinilmiştir (bkz. s.875).

III. BUTİROFENONLAR

Butirofenonlar Belçika'da Janssen tarafından 1950'lerin sonunda bulunmuş nöroleptiklerdir. Bunlar 4–fenilpiperidin türevleridir ve sentetik bir opioid ilaç olan meperidin'e benzeyen bir yapı gösterirler.

Farmakolojik etkiler bakımından fenotiazinlere, özellikle piperazin bileşiklerine benzerler. Güçlü antipsikotik etkiye sahiptirler. Otonom sinir sistemi ile ilgili etkileri fenotiazinlerinkine göre zayıftır. Antikolinerjik etkileri yoktur. Alfa–adrenerjik reseptör bloke edici etkiler zayıftır; fenotiazinlere göre daha seyrek ve hafif ortostatik hipotansiyon yaparlar. Sedatif etki gösterirler; bu etkileri fenotiazinlerinkine göre daha azdır. Fenotiazinler gibi chemoreceptor trigger zone'u bloke ederler; belirgin antiemetik etki yaparlar.

Butirofenonlar, santral sinir sisteminde dopaminerjik reseptörleri ve daha zayıf olarak noradrenerjik reseptörleri bloke ederler. Dopaminerjik reseptörleri fenotiazinlere oranla daha selektif ve kitleleri itibariyle daha güçlü bir şekilde bloke ederler. Ekstrapiramidal bozukluk yaparlar. Fenotiazinlere göre daha seyrek olarak kan diskrazilerine neden olurlar. Nadiren hepatoselüler zedelenmeye bağlı sarılık meydana getirebilirler. Haloperidolun kalpte repolarizasyonu bozma (EKG'de QT mesafesini uzatma) ve kardiyak aritmi yapma potansiyeli vardır.

Butirofenon türevi ilaçlar arasında **haloperidol, benperidol** ve **trifluperidol** bulunur. Bunlardan haloperidol dışındakiler antipsikotik olarak fazla kullanılmazlar. Benperidol, sapık ("deviant") anti-sosyal seksüel davranışın kontrol altında tutulması için ağız yolundan kullanılır.

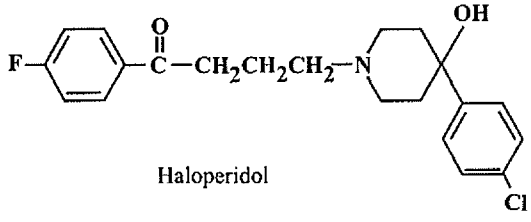
Haloperidol

Bu grup ilaçlar içinde antipsikotik olarak en sık kullanılanıdır. Özellikle, fenotiazinlere rezistan veya alerjik olan psikoz olgularının tedavisi için tercih edilir. Başlıca sakıncaları sık olarak ve bazen de daha şiddetli ekstrapiramidal reaksiyon (özellikle akut distonik tipte) yapması ve kronik şizofrenili hastalarda terapötik etkisinin bazen, ancak 4–6 ay gibi uzun süren bir uygulamadan sonra maksi-

mum düzeye çıkabilmesidir. Fenotiazin türevi ilaçlara göre daha az hipotansiyon, sedasyon ve antikolinerjik etki yapar.

Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Karaciğerden ilk geçisinde önemli ölçüde yıkılır. Ancak tavsiye edilen oral ve parenteral dozları arasında bu özelliğinden beklenildiği kadar etki farkı yoktur. Fakat aynı dozu intramüsküler verildiğinde, oral verilmesine göre daha fazla etkinlik gösterir. Ağızdan alındıktan sonra plazmada doruk düzeye 3–6 saat sonra erişir. Eliminasyon yarılanma ömrü 12–22 saattir. Yaklaşık olarak yarısı metabolize edilir ve diğer yarısı değişmeden böbreklerden atılır.

Başlıca inikasyonları şunlardır: (i) Şizofreni ve diğer psikozların, maninin ve kısa süreli yardımcı uygulama şeklinde psikomotor ajitasyon, eksitasyon ve saldırgan veya tehlikeli impülsif davranışın tedavisi, (ii) Yaşlılarda ajitasyon ve huzursuzluğun tedavisi, (iii) Ağır anksiyetenin kısa süreli yardımcı tedavisi ve (iv) Bulantı, kusma ve inatçı hıçkırığın tedavisi.



Haloperidol

Akut psikozlarda ağızdan başlangıçta günde 2–15 mg uygulanır; bu doz bölünerek iki kezde verilir. İdame dozu günde 2–8 mg'dır. Yaşlı hastalarda bu dozlar yarıya düşürülür. Aynı indikasyonda, acil durumlarda intramüsküler yoldan kullanılabilir. Bu yoldan ilk doz 2–5 mg'dır; akut belirtiler kontrol altına alınana kadar, 4–8 saatte bir tekrarlanır. Nadiren günde 15 mg'ın üstüne çıkmak gerekebilir. İdame tedavisi genellikle yukarıda belirtilen dozda ilacı günde bir kez ağızdan vererek yapılır; gerekirse idame dozu intramüsküler de verilebilir. İdame için **haloperidol dekanoat** ile hazırlanan injeksiyonluk **depo** haloperidol preparatı ayda bir 100–450 mg i.m. injekte edilir; ilk injeksiyon olarak 100 mg'dan fazla ilaç verilmemelidir. Oral haloperidol ile stabilize edilen hastalarda oral yerine, depo uygulanmasına geçilirken ilk ayki doz, günlük oral dozun 20 katı (yaşlılarda ve düşkün hastalarda 10–15 katı) kadardır.

Kronik refrakter şizofrenililerde yükleme dozu ağızdan günde 6–15 mg'dan başlayarak giderek artırılır; bazen günde 100 mg'a çıkmak gerekebilir. Bu özel durumda idame dozu günde ortalama 15–20 mg'dır. Mental retardasyonlu hiperkinetik olgulardaki dozu da yüksektir. Ağır anksiyetesi olanlarda, anksiyolitik ilaçlara ek olarak günde bir veya iki kez ağızdan 0.5–1.5 mg kısa süre kullanılabilir. Yaşlılarda gelişen akut huzursuzluk ve ajitasyona karşı günde 0.5–1.5 mg ağızdan 1–2 kez verilebilir. Hıçkırığa karşı başlangıçta günde 3 kez 1.5 mg verilebilir. Mental retardasyonda, uzun süren tedaviden sonra sonuç alınmaya başlanır; bu indikasyonda hiperkinetik durumu ve çevreye karşı davranışı düzeltir, fakat çevreyle olan iletişim bozukluğuna etkisizdir.

Haloperidol çocuklarda çok çeşitli indikasyonlarda günde 25–50 μg/mg dozunda (maksimum 10 mg) sadece ağızdan verilir; bu doz ikiye bölünür.

Başlangıçta belirtildiği gibi, diğer birçok nöroleptik ilaca göre sedatif, hipotansif ve antikolinerjik yan tesirleri daha zayıftır. Fenotiazinlere göre pigmentasyon ve fotosensitivite çok az görülen bir yan tesirdir. Öte yandan ekstrapiramidal yan tesirler, özellikle distonik tipte ve akatisia şeklinde (özellikle hipertiroidili hastalarda) görece fazla görülür. Kilo kaybı, uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması ve hipoglisemi yapabilir.

Melperon: Beyindeki dopaminerjik reseptörlü nöronlar üzerindeki selektif etkisi bakımından klozapine benzeyen bir butirofenon türevidir. Yeterli antipsikotik etkinliği vardır; fakat tardif diskineziye pek neden olmaz. Tedaviye refrakter şizofrenililerde etkili olabilir. Klozapine göre daha az sedatif etki yapar. Beyinde antiserotonerjik etkinlik de gösterir. Dopamin reseptör tipleri ile etkileşmesi klozapin ile olduğu kadar incelenmemiştir.

Mide–barsak kanalından tam absorbe edilir, fakat ilk geçiş eliminasyonu nedeniyle oral biyoyararlanımı % 50–70 kadardır. Esas olarak karaciğerde yıkılmak suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 3–8 saattir. Eliminasyonu, doza–bağımlı kinetik gösterir.

Şizofreni ve diğer bazı psikozların tedavisi için ağız yolundan günde 3 kez 100–200 mg dozunda kullanılır. Hafif belirtiler gösteren hastalarda günlük doz 2–3 kez 25 mg'a kadar düşürülebilir. Alzheimer tipi veya serebrovasküler bozukluğa bağlı demensiya belirtilerine karşı da etkili olduğu bildirilmiştir. Melperon, seyrek olarak bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal yan tesirler, başağrısı, iştah azalması ve sedasyon yapabilir. Kemik iliği üzerinde depresan etkisi yoktur. Predispozisyonu olan hastalarda tromboz oluşumunu kolaylaştırabilir.

IV. DİĞER NÖROLEPTİKLER

Bunların bir bölümü, **atipik nöroleptikler olan** klozapin ve klozapin benzeri ilaçlar olan risperidon, olanzapin, ketiapin, aripiprazol, amisulpirid, zotepin ve sertindol'dur. Diğer bölümü tipik nöroleptikler olan pimozid, sulpirid, penfluridol ve molindon'dur.

Pimozid

Difenilbutilpiperidin türevidir; yapıca butirofenonlara, farmakolojik özellikleri yönünden fenotiazinlere ve butirofenonlara benzer. Beyinde dopaminerjik reseptörleri noradrenerjik reseptörlere oranla çok daha selektif bir şekilde bloke eder Fenotiazinlere oranla daha az sedasyon ve daha az ekstrapiramidal yan tesir yapar. Pimozid ve yapıca benzeri olan penfluridolun, şizofreninin negatif semptomlarını klozapin ve benzeri atipik nöroleptikler hariç diğer ilaçlara göre daha iyi bir şekilde düzelttiği saptanmış ve bu durumun bu ilaçların kalsiyum antagonisti etkisi ile ilişkili olduğu varsayım olarak ileri sürülmüştür. Antidopaminerjik etkisi ile şizofreninin pozitif semptomlarını da düzeltir. Şizofreni dışında, tek semptomlu (monoseptomatik) hipokondriyak psikoz ve paranoid psikozlu hastalarda da yararlıdır. Klorpromazin gibi hepatit yapabilir. Diğer ilaçlardan farklı olarak glukozüri oluşturabildiği bildirilmiştir.

Mide–barsak kanalından kısmen absorpsiyona uğrar ve biyoyararlanımı bireyler arasında geniş değişkenlik gösterir. En fazla biyoyararlanım gösterenle, en az gösteren arasındaki oranın 13'e kadar çıkabildiği saptanmıştır. Bu nedenle bazı hastalarda dozunu yükseltmek gerekebilir.

Ayrıca bu durum, pimozidin ajitasyonlu hastalarda veya manik reaksiyonda fazla etkili olamadığını ileri süren ve yanlış olduğu daha sonra anlaşılan iddiaları da açıklayabilir. Absorpsiyonu yavaş olduğu için ağızdan alındıktan sonra plazma düzeyi doruk değere yaklaşık 8 saatte erişir. Eliminasyon yarılanma ömrü 53 saat kadardır.

Pimozid şizofreni hastalarında başlangıçta ağızdan günde 4–6 mg uygulanır. Alman yanıta göre günlük doz 32 mg'a kadar artırılabilir. Olağan doz aralığı 2–20 mg'dir. İdame dozu günde 4–6 mg'dır. Tek semptomlu hipokondriyakal psikozda ve paranoid psikozda günde 4–16 mg doz aralığında kullanılır. Etki süresi uzun olduğu için ve daha fazla etkinlik göstermesi olası olduğu için günlük doz bir kezde verilir. Hergün yerine haftada 4 gün verilmek suretiyle de uygulanabilir. Pimozid parenteral kullanılmaz. Kalpte QT intervalini uzattığı için, aynı etkiyi gösteren diğer ilaçlarla tehlikeli ventriküler aritmileri tetikleyebilen etkileşmelere neden olabilir. Tedaviye başlamadan önce EKG incelemesi tavsiye edilir.

Sulpirid

Sübstitüe benzamid türevi nöroleptiklerin ilk bulunanıdır. Farmakolojisi, diğer nöroleptiklerinkine göre deneysel çalışmalarda oldukça fazla fark gösterir. D_2 reseptörlere karşı ileri derecede selektiflik gösterir. Klasik nöroleptiklerin etkilediği α–noradrenerjik, serotonerjik (5–HT_2), histaminerjik (H_1), kolinerjik ve D_1 reseptörleri pek etkilemez. Ufak dozda verildiğinde apomorfin ve diğer dopaminerjik agonistlerin sıçanlarda yaptığı lokomosyon (hareket) artmasını antagonize eder, stereotipik davranışa dokunmaz; orta dozlarda dopamin agonistlerinin sözü edilen son etkisini de antagonize eder. Çok yüksek dozlarda bile katalepsi yapmaz veya atipik katalepsi yapar. Oysaki klasik nöroleptikler (haloperidol dahil) yukarıda sayılan üç çeşit etkiyi aynı doz düzeyinde oluşturur. Ayrıca sulpirid amfetamin'in yaptığı stereotipiyi düzeltmez, aksine daha artırır. Sulpiridin uzun süre uygulanması deney hayvanlarında D_1 reseptörlerin (fakat D_2'lerin değil) sayısını artırır; klasik nöroleptikler ise uzun süreli uygulamada bunun tersini yaparlar. Bir varsayıma göre, D_1 reseptör sıklığının artması nöroleptik ilacın tardif diskinezi oluşturmasını engeller.

Sulpiridin klinik yönden **üstünlük sayılan özellikleri,** antipsikotik etkisine ilave olarak belirgin **antiotistik ve antidepresan etkinlik** göstermesi, atipik nöroleptikler kadar olmasa bile negatif semptomlara karşı da etkili olabilmesi, otonomik yan tesirlerinin belirgin olmaması ve oldukça seyrek tardif diskinezi yapmasıdır. Düşük dozda hafif depresyon olgularının tedavisinde kullanılabilir. Parkinsonizm ve akatisia gibi ekstrapiramidal bozuklukları da daha seyrek oluşturur. Sulpiridin belirgin antiemetik ve antivertigo etkisi vardır.

Şizofreni tedavisinde başlangıçta günlük dozu ağızdan 600–800 mg'dır ve iki kezde uygulanır; daha sonra günlük doz pozitif semptomları ağır basan ilaca dirençli olgularda 2.4 g'a kadar artırılabilir. İdame dozu ağızdan günde 400–800 mg'dır. D_2 reseptör blokajına bağlı endokrin yan tesirleri oluşturabilir. Kan basıncını yükseltme eğilimi nedeniyle hipertansiyonlularda kullanılmamalıdır. Gebelerde ve böbrek yetmezliğinde de kontrindikedir.

Atipik nöroleptikler

Klasik nöroleptik ilaçların ekstrapiramidal sistem ve/veya otonomik sinir sistemi ile ilgili yan tesirlerini ve sedatif etkilerini azaltmak amacıyla yapılan çalışmalar sırasında **aşağıdaki iki özelliğe sahip yeni ilaçlar** geliştirilmiştir: (i) **Dopamin D_2 reseptörlerine ileri derecede selektif ilaçlar :** Bunların tipik örnekleri sulpirid, remoksiprid ve raklopiriddir. Bu üç ilacın ortak özelliği **sübstitüe benzamid türevi** olmalarıdır. Halen sulpirid klinik uygulamaya girmiştir; diğer ikisi deneme dönemindedir. Raklopirid gravimetrik etki gücü en yüksek olan türevdir. Diğer nöroleptiklerden D_2 reseptörlerine selektif olmaları yönünden benzamidlere yaklaşan ilaçlar pimozid ve haloperidol ile onların yapıca benzerleridir. Bu ilaçlar terapötik etki profilleri bakımından klasik nöroleptiklerle atipik olanlar arasında yer alırlar, fakat **atipik nöroleptik sayılmazlar.** 5–HT_2 reseptör antagonisti etkileri yoktur veya göreli olarak belirgin değildir. (ii) **D_2 reseptörler üzerinden oluşan antidopaminerjik etkinliği azaltılmış ve antiserotonerjik (serotonin 5–HT_2 reseptör blokörü) etkinliği artırılmış atipik nöroleptik ilaçlar :** Bunlardan ilk bulunanlar, dibenzodiazepin türevi olan klozapin ile olanzapin ve risperidondur. Bu ilaçların tipik nöroleptiklerinkine eşit klinik antipsikotik etkileri yanında, anksiyolitik etkileri de vardır; ayrıca, tardif diskinezi yapma potansiyelleri çok düşüktür. Bu üç ilaç standart nöroleptik ilaçlara refrakter olan ve şizofrenik hastaların % 20'sini teşkil eden **negatif semptomlu (tip II) hastalar**da da etkili olabilirler. Sıçanlarda yapılan deneylerde, klozapinin tipik nöroleptiklerin aksine, amfetamine bağlı stereotipik davranış gibi ekstrapiramidal dopaminerjik stimülasyona bağlı yanıtları zayıf derecede bloke ettiği, yüksek dozlar hariç katalepsi oluşturmadığı, uzun süre verilişte bazal gangliyonlarda dopaminerjik reseptörlerde supersensitivite oluşturmadığı, ön hipofizden prolaktin salgılanmasını pek artırmadığı, fakat ACTH ve ona bağlı kortikosteron salgılanmasında uzun süreli artma yaptığı ve konvülsan etkenlere karşı konvülsiyon eşiğini azaltmayıp yükselttiği bulunmuştur. Nigrostriatal alandaki dopaminerjik reseptörlerden ziyade, mezokortikolimbik dopaminerjik alandaki reseptörleri bloke eder. Klozapin ve diğer iki ilaç bazal gangliyonlardan çok, limbik sistem nöronlarında D_2 reseptörlerle birlikte bulunan D_3 ve özellikle D_4 reseptörlere karşı D_2 reseptörlere karşı olandan daha yüksek afinite gösterirler; onları daha güçlü bir şekilde bloke ederler. Ayrıca klozapin, olanzapin ve risperidon, yukarıda vurgulandığı gibi güçlü 5–HT_2 reseptör ve muskarinik reseptör blokörüdürler. Klasik nöroleptiklerden, düşük derecede ekstrapiramidal bozukluk yapması ile ayrılan tioridazin de bu temel özelliğe sahiptir. Klozapin aynı zamanda güçlü bir α_2–adrenerjik reseptör blokörüdür ve uzun süre verilmesi beyinde bu reseptörlerin upregulation'una neden olur. Nöroleptik ilaçlara α_2–reseptörlerin oldukça selektif blokörü olan idaksozan'ın eklenmesinin antişizofrenik etkiyi artırdığı saptanmıştır (Pickar ve diğ., 1994).

Tipik nöroleptiklerinkinden farklı olan, yukarıda sayılan temel özellikleri gösteren ilaçlara **atipik antipsikotikler** de denilir. Bunlara **ikinci kuşak** nöroleptikler adı da verilir. Daha önceki ilaçlar birinci kuşak nöroleptiklerdir. Bunlardan **klozapin, olanzapin, risperidon, aripiprazol, amisulpirid, ketiapin, zotepin** ve **sertindol**'un farmakolojik özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

Klozapin: Benzepin türevi bir nöroleptiktir. Hastalarda yapılan in vivo radyoligand bağlama deneylerinde diğer ilaçlara göre daha az D_2 reseptör blokajı yapmasına karşın, daha fazla antipsikotik etki yaptığı saptanmıştır. Hafif tremor ve hipersalivasyon dışında, belirgin derecede ekstrapiramidal yan tesir yapmamasıyla diğer nöroleptiklerin çoğundan ayrılır; Parkinsonizm ve tardif diskinezi yapmaz. D_2 reseptör afinitesinin düşüklüğü nedeniyle deney hayvanlarında belirgin bir katalepsi yapmaz. İlginç olarak başka ilaçların yaptığı tardif diskineziyi ve Parkinson hastalarındaki tremoru düzeltilebilir. Amfetaminlerin yaptığı stereotipiyi antagonize etmez; aksine onu artırabilir. Uzun süre uygulandığı zaman beyinde D_1 ve D_2 reseptörlerin sayısı üzerinde yaptığı değişme bakımından sulpirid'e benzer. α_1 ve α_2–adrenerjik ve serotonin $5HT_{2A}$ ve $5HT_{2C}$ reseptörleri ve muskarinik asetilkolin reseptörleri üzerinde güçlü blokör etkisi vardır. Histamin H_1 ve H_3 reseptörlerini de bloke eder. Hastalar üzerinde yapılan PET (pozitron emisyon tomografisi) incelemeleri ile terapötik dozlarda beyinde D_2 reseptörlerin ortalama %40–50'sini işgal ettiği halde, 5–HT_2 reseptörlerin %70–90'ını işgal ettiği gösterilmiştir.

Klozapinin seyrek, fakat ciddi nitelikte olan yan tesirleri nedeniyle indikasyonu, diğer ilaçların yeterince etkili olmadığı aşağıdaki klinik durumlara kısıtlıdır: (i) Diğer antisikotik ilaçlara yanıt vermeyen ya da onları tolere edemeyen şizofreni olguları, (ii) Nükseden intihar davranışı gösteren şizofrenililerde veya şizoafektif bozukluk olgularında intihar riskini azaltmak (bunun için en az 2 yıllık tedavi gerekir) ve (iii) Parkinson hastalarında meydana gelen psikoz. Klozapin ve diğer atipik nöroleptikler, yaşlılarda demansiya ile ilişkili psikozların tedavisinde denenmişlerdir; ancak klinik denemeler bu tür olgularda ölüm ve serebrovasküler olay riskinin plasebo verilen kontrol grubundaki hastalara göre arttığını gösterdiğinden klozapin bu indikasyonda onaylanmamıştır. Klozapin'in terapötik bakımdan kendine **üstünlük** sağlayan özelliklerinden biri, şizofreninin pozitif semptomlarına karşı olduğu kadar negatif semptomlarına karşı da etkili olması ve diğeri, tipik ilaçlara dirençli şizofreni olgularının % 30–60 kadarında etkili olmasıdır.

Şizofreni tedavisi için ağızdan ilk gün günde 12.5–25 mg verilir; ikinci gün günlük doz 25–50 mg'a çıkarılır. Hasta gözetim altında tutularak günlük doz giderek olağan günlük doz aralığı olan 200–450 mg'a çıkarılır (maksimum 900 mg). Hipertermi ve görece sık agranülositoz yapması, klozapin'in kullanılışını diğer ilaçlara dirençli olgulara kısıtlar. Günlük dozu 60 mg'ı geçerse alanların % 5'inde epileptik tutarıklar yapar. Bazı ülkelerde kullanılması yasaklanmıştır. A.B.D.de ve İngiltere'de 1960'larda pazarlanmış, fakat yaklaşık 10 yıl sonra görece sık agranülositoz yapması nedeniyle yasaklanmıştır; bu yasak daha sonra kaldırılmıştır. Yukarıdaki belirtilen özel indikasyonlardaki başarısı nedeniyle Türkiye'de ve A.B.D'de üretici firmanın düzenlediği özel yan tesir izleme programı uygulanarak bu programa kaydolmuş şizofreni olgularında kullanılır. Bu programa göre hastada ilk 18 hafta boyunca her hafta, sonra ayda bir **lökosit sayımı** yapılmalıdır.

Kullanımını kısıtlayan en önemli yan tesirlerinden biri kemik iliğini baskılaması ve yaşamı tehdit eden agranülositoz yapmasıdır. Lökosit sayısı 3000/mm^3 ve mutlak nötrofil sayısı 1500/mm^3'ün altına düşerse tedaviye ara verilir. Diğer bir ciddi yan tesiri nadir veya çok nadir görülen myokardit, kardiyomyopati ve hepatittir.

Diğer yan tesirler, sedasyon, güçsüzlük, hipotansiyon, hipersalivasyon, baş dönmesi ve diyaredir. Taşikardi ve yukarıda belirtildiği gibi konvülsiyon yapabilir. Tipik ilaçların aksine plazma prolaktin düzeyinde belirgin bir artma yapmaz. Kontipasyonu olanlarda barsak tıkanması yapabilme riski vardır.

Risperidon: Farmakolojik etki kalıbı ve çeşitli nöronal reseptörlere karşı afinite profili bakımından klozapin'e benzer. Kimyaca benzizoksazol türevidir. Dopamin reseptör türlerini bloke etme kalıbı klozapininkine benzer ve klozapin'in bloke ettiği diğer nöromediyatör reseptörlerini (muskarinik reseptörler hariç) güçlü şekilde bloke eder. Serotonin 5–HT_2 reseptörlerine olan afinitesi, D_2 reseptörlerine olandan fazladır. Mide–barsak kanalından çabuk ve büyük ölçüde absorbe edilir. Karaciğerde kısmen, kendisi gibi aktif olan 9–hidroksirisperidon'a dönüşür. Bu dönüşümü yapan enzim genetik polimorfizm gösterir. Adıgeçen metabolitin eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (27 saat) ve böbreklerden elimine edilir. Klozapin gibi, şizofreninin negatif semptomları üzerindeki düzeltici etkinliği, haloperidol ve diğer klasik nöroleptiklere göre fazladır. Klozapinden farklı olarak, tedaviye–dirençli olgulara karşı etkinliği kanıtlanmamıştır. Şizofrenililerde, depresyon ve anksiyeteyi de düzeltir. Şizofreni ve diğer psikozlardan başka **bipolar depresif hastalığın** mani döneminde manik nöbetlerin tedavisinde ve önlenmesinde de kullanılır.

Risperidonun **başlıca indikasyonları** şunlardır: (i) Akut ve kronik şizofreni tedavisi, (ii) Akut mani ve bipolar I tipi bozukluğun karma epizodlarının tedavisi (tek başına veya erişkinlerde lityum veya valproat ile kombine edilerek), (iii) Otistik bozuklukla ilişkili irritabilite ve saldırganlığın (agresyonun) tedavisi, (iv) Orta şiddette veya ağır Alzheimer tipi demansiyalı, farmakolojik-olmayan girişimlere yanıt vermeyen ve hastanın kendine ve çevresindekilere zarar verme riskinin bulunduğu sürekli agresif davranış gösteren olguların kısa süreli (6 haftaya kadar) tedavisi, (v) Tutum ("conduct") bozukluğu olan hastalarda süregen ("persistent") agresyonun kısa süreli (6 haftaya kadar) tedavisi.

Ağız yolundan tablet, ağızda dağılan tablet (orodispersibl tablet) veya damla (oral solüsyon) şeklinde günde 2–8 mg alınır (maksimum 16 mg). Duruma göre injeksiyonluk **depo preparatı** 25-50 mg dozunda derin i.m. injeksiyonla 2-4 haftada bir uygulanır.

Klozapin gibi, **ekstrapiramidal yan tesir** yapmaz veya çok az yapar; ondan farklı olarak agranülositoz ve diğer hematolojik bozukluklara neden olmaz; plazma prolaktin düzeyini pek yükseltmez. Sedatif etkisi haloperidolunkinden azdır. Alfa–adrenerjik reseptörleri antagonize ettiği için postüral hipotansiyon yapar. Başlangıçta belirgin bir hipotansiyon oluşmasını önlemek için ilk gün 1 mg, 2.gün 2 mg ve 3. gün 3 mg verilmesi tavsiye edilir. Risperidonun ciddi bir yan tesiri demansiyali yaşlı hastalarda inme ve diğer serebrovasküler olay yapabilmesidir.

Olanzapin: Benzepin türevi bir atipik nöroleptiktir. Dopamin D_4 reseptörleri ile serotonin 5–HT_{2A} reseptörleri üzerinde yüksek afiniteli antagonistik etkinlik gösterir. Bu bakımdan ve davranışsal ve elektrofizyolojik testlerdeki etkinliği bakımından klozapin'e benzer. Asetilkolin (muskarinik), noradrenalin (α_1) ve histamin (H_1) reseptörlerini

TABLO 62.4
Nöroleptik ilaçların günlük terapötik dozları ile üç yan tesir yönünden bireysel olarak karşılaştırılmaları[1]

İlaç	Günlük doz (oral, mg)	Sedasyon	Otonomik/hipotansif	Ekstrapiramidal
Fenotiazinler:				
Klorpromazin	200–800	+++	+++	++
Trifluoperazin	5–20	++	+	+++
Flufenazin hkl	2–20	+	+	+++
Butirofenonlar:				
Haloperidol	2–15	+	+	+++
Difenilbutilpiperidinler:				
Pimozid	2–20	+	+	++
Atipikler:				
Klozapin	25–450	+++	+++	0
Risperidon	2–8	++	+++	++
Olanzapin	5–20	+	++	+
Ketiapin	300–500	+++	++	0

1. AMA 1986 ve Baldessarini ve Tarazi, 2001'den değiştirilerek alınmıştır.

de güçlü bir şekilde bloke eder. Antimuskarinik etkinliği risperidonunkinden daha fazladır; bu özelliği ekstrapiramidal yan tesir riskini azaltır. Eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (21–54 saat). Klinik denemelerde ekstrapiramidal yan tesir yapma potansiyelinin düşük olduğu ve şizofrenin hem pozitif ve hem de negatif semptomlarını düzelttiği saptanmıştır. Bu bakımdan da klozapine benzer.

Olanzapin'in **başlıca indikasyonları** şunlardır: (i) Şizofreni tedavisi, (ii) Bipolar I tipi bozuklukla ilişkili akut veya karma maninin tedavisi (tek başma veya valproat ya da lityum ile kombine edilerek), (iii) Bipolar hastalıkta idame tedavisi ve nüksün önlenmesi (iv) Şizofreni veya manide ajitasyon ve davranış bozukluğunun kontrol altında tutulması. Alzheimer tipi demansiyadaki psikoz ve ajitasyonu giderebilir ve kanser kemoterapisi uygulanan hastalardaki beklentisel bulantı ve kusmayı (bkz. 36. Konu) önleyebilir; ancak bu son indikasyonda onaylanmamıştır. Risperidon gibi, demansiyalı yaşlı hastalarda serebrovasküler olay riskini artırabilir.

Günde bir kez ağızdan 5–20 mg dozunda verilir. Başlıca yan tesirleri uyuşukluk, kilo alma, başdönmesi ve akatisiadır. EKG'de QTc uzaması yapabilir (özellikle yaşlılarda).

Aripiprazol: Farmakolojik etki profili klozapininkine benzer, ancak onun gibi D_2 reseptör antagonisti değil D_2 reseptörlerin parsiyel agonistidir. Bu özelliği nedeniyle limbik sistem gibi subkortikal bölgelerde antagonist gibi hareket ederek dopaminerjik hiperfonksiyonu azaltır, prefrontal kortekste ise agonist gibi hareket ederek oradaki dopaminerjik hipofonksiyonu düzeltebilir. **Şizofreni ve mani tedavisi**nde kullanılan ve şizofreni ve bipolar hastalıkla ilişkili manide ajitasyonun ve davranış bozukluğunun kontrol altında tutulmasında da yararlanılan bir atipik nöroleptiktir. Yukarıdaki ilaçlardan sonra kullanıma girmiştir. Klozapin gibi daha önce kullanıma giren nöroleptiklere göre **daha az yan tesir** yapması ile dikkat çekmiştir. Ağızdan günde 15-30 mg dozunda kullanılır. EKG'de QT_c aralığını uzatmadığı bildirilmiştir.

Amisülpirid: Yapıca sülpiride benzeyen bir atipik nöroleptiktir. Günlük olağan dozu, belirgin negatif semptomları olan olgularda ağızdan günde 50-300 mg'dir. Akut psikotik epizodlarda günlük doz 1200 mg'a kadar artırılır.

Ketiapin: Farmakolojik etki profili klozapininkine yakından benzer. Kısa etki sürelidir. Eliminasyon yarılanma ömrü 6 saattir. Olağan günlük dozu ağızdan 300–500 mg'dır. Klozapinden önemli bir farkı hafif sedatif ve hafif hipotansif etki yapmasıdır. Onun gibi, ekstrapiramidal etki yapmaz. **Şizofreni tedavisi**nde kullanılır. Ayrıca **maninin akut nöbetleri**nin tedavisinde tek başına veya diğer antimanik ilaçlarla kombine kullanılır.

Zotepin ve sertindol: Antipsikotik etki kalıpları klozapininkine benzer. EKG'de QT_c aralığını uzatma potansiyelleri vardır. Bu etki sertindolda belirgindir ve bu ilaç Türkiyede kullanımdan kaldırılmıştır. Sadece şizofreni tedavisinde kullanılırlar.

NÖROLEPTİKLERİN YAN TESİRLERİ

Temel farmakolojik etkilerinin uzantısı veya şiddetlenmiş şekli olarak kabul edilen ekstrapiramidal ve endokrin yan tesirler genellikle nöroleptiklerin hepsinde (atipik olanlar hariç) az veya çok görülür. Diğerleri alt–gruplara özgü yan tesirlerdir ve daha seyrek ortaya çıkarlar.

1. Ekstrapiramidal yan tesirler: Bazal gangliyonların D_2 reseptörlerinin blokajına bağlı **nörolojik yan tesirler**dir. Antidopaminerjik etkinliği güçlü (mg dozu ufak) ve antikolinerjik etkinliği düşük ilaçlarla daha belirgin olarak meydana gelirler. Piperazinli fenotiazinler, butirofenonlar, molindon, tiotiksen ve loksapin alanlarda sık görülürler. Sulpirid, melperon ve atipik nöroleptikler (risperidon, olanzapin, ketiapin, klozapin ve aripiprazol gibi) ile en az görülürler. Fenotiazinlerin iki alt– grubunun kendi aralarında ve butirofenonlarla ekstrapiramidal ve diğer bazı yan tesirler bakımından karşılaştırılması Tablo 62.3 ve 62.4'te gösterilmiştir. Çeşitli niteliklerine göre **dört türlü ekstrapiramidal yan tesir** ayırt edilir:

(i) Akut distonik reaksiyonlar: Tedaviye başlandıktan sonra birkaç saat içinde oluşabilecekleri gibi birkaç gün veya hafta içinde de oluşabilirler. Çocuklarda ve 25 yaşından küçük gençlerde yaşlılara oranla daha sık görülürler. Göz, dil, yüz, ağız, boyun ve sırt kaslarında devam-

lı kas spazmı oluşur. Buna bağlı olarak spastik tortikolis, boyunda hiperekstansiyon (opistotonus), perioral spazm, dilin ağızdan dışarı fırlaması, mandibüler tik, okülojirik kriz, disfazi, disfaji ve nadiren laringospazm oluşur. Spastik belirtilerle birlikte hiperhidroz, solukluk ve belirgin anksiyete oluşabilir. Geri-dönüşlü (reversibl) reaksiyonlardır, dozun azaltılması ile hafiflerler; ilaç kesilince geçerler. Akut ekstrapiramidal reaksiyonların ortaya çıkması için bazal gangliyonlardaki D_2–benzeri reseptörlerin en az %75'inin nöroleptik ilaç molekülleri tarafından işgalinin gerektiği hastalarda yapılan pozitron emisyon tomografisi ile gösterilmiştir. Benztropin, biperiden, triheksifenidil veya difenhidramin gibi **santral antikolinerjik nitelikli antiparkinson ilaçlarla** bu belirtiler düzeltilebilir; bu ilaçlar aşırı reaksiyonlarda parenteral uygulanırlar.

(ii) Akatisia: Yukarıdaki reaksiyonlara oranla, tedavi sırasında daha geç (birkaç haftalık veya aylık bir tedaviden sonra) ortaya çıkar. Hastada aşırı hareketlilik ve yerinde duramama hali ile kendini gösterir. Hasta, oturduğu zaman bile devamlı bacaklarını oynatır ve gövdesini sallar. Psikotik ajitasyonla karıştırılabilir ve yanlış olarak psikoz belirtilerinin şiddetlendiği izlenimi verir. Doz artırıldığında akatisia daha da artar; psikotik ajitasyon ise hafifler. Akatisianın ortadan kaldırılması için mümkünse nöroleptiğin dozu azaltılır ve benzodiazepin türevi bir hipnosedatif verilmeye başlanır. Benztropin ve diğer santral antikolinerjik ilaçlar pek etkili değildirler. Akatisia'nın çocuklardaki hiperaktivite sendromunun analoğu olduğu ileri sürülmüşse de, bu sendromu düzelten amfetaminler akatisia'ya iyi gelmez. Düşük dozda oral propranolol ile (günde 10–60 mg) iyi sonuç alınmıştır.

Akatisia'nın, nöroleptik ilaçlar tarafından bazal gangliyonlar dışında kalan yerlerdeki (mezokortikal sistemdekiler gibi) dopamin reseptörlerinin blokajına bağlı olduğuna inanılmaktadır.

(iii) Parkinsonizm: Akatisia gibi genellikle birkaç haftalık veya birkaç aylık bir tedaviden sonra ortaya çıkar. Tremor, rijidite, bradikinezi, postür bozukluğu, maske yüz, yürüme bozukluğu ve hipersalivasyon gibi Parkinson hastalığının belirtilerine benzeyen belirtilerle kendini gösterir. Giderilmesi için doz azaltılır; bu mümkün değilse biperiden veya benzerleri ya da amantadin verilmeye başlanır. İlacı kestikten sonra kaybolması ise 1–1.5 yılı alabilir.

(iv) Tardif diskinezi: Yukarıdakilere göre çok uzun (en az 3–6 ay) süren tedaviden sonra ortaya çıkan ciddi bir ekstrapiramidal komplikasyondur. Bir yıl veya daha uzun devamlı nöroleptik alan hastaların % 10–20'sinde oluştuğu bildirilmiştir. Görece geç olarak ortaya çıkmasına karşın, tardif diskinezi ile nöroleptik tedavisinin uzunluğu arasında açık bir ilişki yoktur. Akut distonik reaksiyonlar ve akatisia ilacı kestikten sonra kısa zamanda kaybolduğu halde tardif diskinezi belirtilerinin (orofasiyal diskinezi dahil) kaybolması, özellikle yaşlılarda, uzun zaman alır; bazen de devamlı kalır.

Oluşmasında bazal gangliyonlardaki D_2 tipi postsinaptik dopamin reseptörlerinin dansitesinin artması (upregulation) ve nörotransmiter dopamine karşı aşırı–duyarlık gelişmesi rol oynar. D_1 ve D_2 reseptörler arasındaki denge bozulmuştur. Aşırı dopaminerjik etkinlik oluşması sonucu bazal gangliyonlarda kolinerjik ara–nöronlar aşırı derecede inhibe edilmiş durumdadır ve GABAerjik nöronların dopaminerjik nöronlar üzerindeki inhibitör etkinliğinde, göreli bir yetersizlik ortaya çıkmıştır. Tardif diskinezide BOS'ta GABA düzeyinin azalmış olması bu görüşü destekler. Bu temel özelliklerine bakarak tardif diskinezinin, ilaçlara bağlı **Parkinson sendromunun tersi** veya özel deyimiyle aynadaki görüntüsü olduğu söylenebilir. Antikolinerjik ilaçlar, Parkinson belirtilerini düzelttikleri halde, tardif diskineziyi kötüleştirirler. Nöroleptik ilaç dozunun azaltılması tardif diskinezi belirtilerini artırır. Nöroleptik ilaçla tedavinin kesilmesi de bazen tardif diskineziye neden olabilir; buna **kesilme tardif diskinezisi** (withdrawal tardive dyskinesia) adı verilir. Tardif diskinezi, yukarıda belirtildiği gibi, geri-dönüşsüz (irreversibl) olabilir. Klozapin ve benzerleri gibi daha çok mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik D_3 ve/veya D_4 reseptörleri etkileyen, nigrostriatal dopaminerjik sisteme pek dokunmayan atipik nöroleptiklerin tardif diskinezi belirtilerini kısmen düzeltebildikleri ve bu ilaçlarla yapılan uzun süreli uygulama sırasında diğer nöroleptiklere göre daha seyrek tardif diskinezi oluştuğu veya hiç oluşmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle nigrostriatal sisteme dokunmayan, diğer iki dopaminerjik sistemi etkileyen selektif ilaçların geliştirilmesine çalışılmaktadır.

Ancak tardif diskinezinin, nigrostriatal sistemde D_2 reseptör upregulation'u yani denervasyon aşırı-duyarlığına benzer bir durum oluşmasına bağlı olması varsayımının bazı zayıf noktaları vardır; şöyle ki böyle bir durumun kronik antagonist uygulanması ile pek çok hastada meydana gelmesi beklendiği halde, tardif diskinezi az sayıda hastada ortaya çıkar. Alternatif varsayıma göre tardif diskinezi oluşmasında bazal gangliyonlarda D_2 reseptör sıklığında mutlak bir artmadan ziyade D_1 ve D_2 reseptörler arasındaki dengenin bozulması rol oynar.

Tedavi uzadıkça ve dolayısıyla alınan toplam doz arttıkça tardif diskinezinin ortaya çıkma olasılığı artar. Birden ortaya çıkan, ilaç kesilmesine bağlı olan şekli hariç tardif diskinezi sinsi bir şekilde başlar. Başlangıçta olguların çoğunda **bukolingomastikatuvar sendrom** denilen yüz, dil, dudak ve mandibula kaslarında diskinezi ve tiklerle karakterize bir klinik durum ortaya çıkar (yüzde tikler, oynamalar, göz kırpma, ağızda çiğneme, büzme hareketleri, şapırtı, dilin dışarı fırlaması veya yanağı kabartması, titremesi, vb. gibi). Bu belirtiler sürekli veya intermitent olabilir. Daha sonra boyun, gövde, ekstremiteler ve parmakları ilgilendiren koreoatetoid hareketler ve distoniler (tortikolis, retrokolis, elde hap yapma hareketi, ayak bileği fleksiyonu ve ayağı yere vurma vb. gibi) görülür. Tardif diskinezi; şizofrenililerin stereotipik hareketleri, ileri yaşta veya demensiya halinde görülen spontan oral diskineziler, Huntington hastalığı vb. gibi birçok nörolojik sendromu taklit eder ve hekim için zor bir ayırıcı tanı sorunu yaratır.

Aşağıdaki faktörlerin **tardif diskinezinin sıklık ve/veya şiddetini artırdığı** saptanmıştır: (i) **Yaş ve seks:** 60 yaşın üstündekilerde daha sık görülür; bu ilişkide yaşlılarda beyinde ve özellikle nigrostriatal sistemde doğal olarak dejeneratif değişiklikler oluşmasının katkısı bulunabilir. Kadınlarda, erkeklerden daha sık görülür. Gençlerde ilaca devam edilmesine karşın, spontan düzelme olasılığı yüksektir. (ii) **Erken reaksiyonların niteliği:** Tedavinin başlangıç döneminde parkinsonizm, akut akatisia veya akut distoni gösterenlerde, ileride tardif diskinezi olasılığı artar. (iii) **Hastalığın tipi:** Negatif semptomların egemen

olduğu veya organik beyin zedelenmesi ya da kognitif bozukluklara yorulabilecek (atfedilebilecek) belirtilerin bulunduğu şizofrenililer ve ünipolar veya bipolar afektif hastalığı olan hastalar daha fazla risk altındadırlar. (iv) **Uygulama biçimi veya birlikte kullanılan ilaçlar:** Nöroleptik ilaç dozunun yüksek olması veya ilacın intermitent (kesintili) olarak uygulanması riski artırabilir. Birlikte antikolinerjik ilaç kullanılması mevcut tardif diskineziyi artırır; fakat uzun süre antikolinerjik ilaç kullanılmasının ileride tardif diskinezi gelişme olasılığını artırdığını gösteren inandırıcı bir kanıt yoktur.

Şizofreninin nöroleptiklerle tedavisinde, başka bir seçenek olmadığı için kaçınılmaz bir yan tesirdir. Henüz başarılı bir tedavi yöntemi olmadığı için profilaksisi önemlidir. Tedavisi için kolinerjik etkinliği artıran ilaçlar (kolin, lesitin ve fizostigmin gibi), kalsiyum kanal blokörleri (verapamil ve diltiazem gibi), ve GABAerjik etkinliği artıran ilaçlar (kas gevşetici olarak kullanılan benzodiazepinler, valproat ve baklofen gibi) denenmektedir. Diğer benzodiazepinlerle genellikle yeterli sonuç alınamamıştır. Kalsiyum kanal blokörleri ve E vitamini tedavisi ile kısmen başarılı sonuç alındığı bildirilmiş, fakat plasebo kontrollu incelemeler yapılmamıştır. E vitamini tedavisi, nöroleptiklerin beyinde aktif oksijen radikallerinin oluşumunu artırarak tardif diskineziye neden oldukları varsayımına dayanır. Ağır olgularda, yan tesiri fazla bir ilaç olan tetrabenazin denenebilir fakat terapötik etkisine zamanla tolerans gelişir; bu olgularda diğer seçenek klozapindir. Nöroleptiklerin antidopaminerjik etkinliğini artıran bir ilaç olan lityumun, onların azaltılmış dozu ile kombinasyonu da deneme dönemindedir. **Önlenilmesi için,** nöroleptiklerin psikoz tedavisinde uzun süre kullanılmalarından mümkün olduğu kadar kaçınmak, tedavi sırasında onları daima minimum etkin dozda kullanmak ve başka alternatif ilaçlarla tedavi yapılabilen durumlarda (duygudurum bozuklukları gibi) uzun süreli tedavi için nöroleptikleri kullanmamak tavsiye edilir. İlacın tedavi sırasında deneme için kısa süre kesilmesi tardif diskinezinin erken dönemde farkına varılmasına ve önlem alınmasına olanak verir.

2. Sedasyon: Alifatik veya piperidinli fenotiazinler ve loksapin ile sık görülür. Bu durum, ilaçların SSS'de nöroleptik etkileri yanında spesifik olmayan depresyon yapmalarına bağlıdır. Bazen somnolans derecesinde olur. Genellikle sedasyona karşı tolerans gelişir; tedavi sırasında şiddeti giderek azalır. Bu yan tesiri yapan ilaçların (klorpromazin gibi) gece yatarken tez dozda alınması veya günde iki kez kullanılmaları gerekiyorsa, dozun 2/3'ünün gece yatarken verilmesi tavsiye edilir.

3. Otonomik yan tesirler: Alfatik ve piperidinli fenotiazinler, klorprotiksen ve klozapin belirgin **α–adrenerjik reseptör bloke edici etkinlik** gösterirler. Buna bağlı olarak sık bir şekilde (özellikle yaşlı hastalarda) ortostatik hipotansiyon oluştururlar. Bu tesir daha ziyade, parenteral ilaç alanlarda belirgindir; bundan dolayı parenteral ilaç uygulanan hastaların injeksiyondan sonra bir saat kadar yatar durumda kalmaları tavsiye edilir. Koroner veya beyin damarlarında dolaşım yetmezliği olan hastalarda hipotansiyon, komplikasyona neden olabilir. Kan basıncı fazla düşmüşse yükseltmek için noradrenalin, metoksamin veya fenilefrin gibi alfa–mimetik sempatomimetik ilaçlar kullanılır; adrenalin kullanılmaz. Adrenalin, serbest kalan beta–mimetik vazodilatör etkisi nedeniyle, fenotiazin alanlarda kan basıncını yükseltemez, düşürür (adrenalin etkisinin tersine çevrilmesi olayı, bkz. 74. Konu). Ortostatik hipotansiyona bağlı olarak, ayaktaki hastalarda bayılma meydana gelebilir. İlacın vazodilatör etkisinden dolayı burun tıkanıklığı olabilir.

Bazı nöroleptiklerin (alifatik ve piperidinli fenotiazinler gibi) belirgin antikolinerjik etkinlikleri vardır. Buna bağlı olarak ağız ve boğaz kuruluğu, konstipasyon, midriyazis, görme bulanıklığı, taşikardi, palpitasyon, idrar retansiyonu ve ileus yapabilirler.

4. Seksüel disfonksiyon: Alfa–adrenerjik reseptör blokajı yapan nöroleptikler erkeklerde ejakülasyonu inhibe ederler. Özellikle tioridazin alanlarda daha sık görülür. Sekonder olarak impotens gelişebilir. Bunda ilaçların yaptığı hormonal bozukluğun da katkısı olur. Piriyapizm (uzun süre ereksiyon) atipik nöroleptiklerle görece sık görülür.

5. Nöroendokrin yan tesirler: Nöroleptik ilaçlar hipotalamik dopaminerjik sistem üzerine olan D_2 antagonisti etkileriyle gonadotropinlerin ve diğer seks hormonlarının salgılanmasındaki dengeyi bozabilirler. Erkeklerde bu nedenle de ereksiyon ve ejakülasyonu bozabilirler.

Ayrıca **prolaktin salgılanmasını artırırlar.** Bu nedenle kadınlarda ovülasyonda gecikme, amenoreye kadar varabilen menstrüasyon bozuklukları, memelerde angorjman ve galaktore oluşturabilirler. Hiperprolaktinemi yapıcı etkiye karşı tolerans pek gelişmez. Bu etki küçük dozlarda da olur. Atipik nöroleptiklerden klozapin, olanzapin, ketiapin ve sertindol ile düşük derecede olur. Erkeklerde hiperprolaktinemiye bağlı jinekomasti, ödem, kilo artması ve libido kaybı yapabilirler. Hiperprolaktinemi nedeniyle rodentlerde meme tümörü oluşumunu teşvik ettikleri gösterilmiştir; ancak insanlarda uzun süre nöroleptik ilaç kullanılmasının meme tümörü insidensini artırdığı görülmemiştir. Büyüme hormonu ve ACTH salgılanmasını da azaltırlar; bu hafif derecede olur.

6. Vücut ağırlığında artma: Nöroleptikler iştahı artırmalarına bağlı olarak besin alımını artırırlar ve bunun sonucu olarak, uzun süre alındıklarında vücut ağırlığında artma yaparlar (özellikle klozapin ve fenotiazinleri alanlarda). Ancak haloperidol kiloyu azaltabilir.

7. İlaç kesilmesi sendromu: Her ne kadar nöroleptik ilaçlar fiziksel bağımlılık yapmazlarsa da onların uzun süre kullanılması bazı nöronlarda adaptif değişikliklere neden olabilir. Bundan dolayı uzun bir tedaviden sonra nöroleptik ilaçların (özellikle antikolinerjik etkinliği fazla olanların) birden kesilmesi bulantı–kusma, başağrısı, huzursuzluk, uykusuzluk ve terleme gibi belirtilere neden olabilir. Bu belirtiler ilaca son verdikten 2–3 gün sonra başlarlar. Sendromun önlenilmesi için ilacın mümkün olan durumlarda 1–2 hafta boyunca dozu giderek azaltmak suretiyle kesilmesi gerekir. Söz konusu durum bir **kolinerjik "rebound" sendrom** olarak kabul edilmektedir ve atropin veya benzeri santral etkili antikolinerjik ilaçlarla tedavi edilir.

8. Hepatotoksik etki: Klorpromazin ve benzeri alifatik fenotiazinler, olasılıkla alerjik bir mekanizmayla hastaların yaklaşık % 0.5'inde kolestatik sarılık oluşturabilirler. Böyle bir yan tesir oluştuğunda, belirtilen yapı özelliğini göstermeyen bir nöroleptik ilaçla tedavi sürdürülür. Sarılık genellikle tedavinin ilk 4 haftası içinde ortaya çıkar.

9. Ciltte alerjik ve diğer reaksiyonlar: Ürtiker, makülopapüler ve peteşiyel döküntülere neden olurlar. Nadiren Stevens–Johnson sendromu oluştururlar. Klorpromazin ve benzeri alifatik fenotiazinler yüksek dozda verildiklerinde ışığa duyarlığın artmasına (fotosensitizasyona) bağlı olarak ciltte koyu renkli pigmentasyon yapabilirler.

10. Hematolojik bozukluklar: Diğer bazı ilaçlar gibi, nöroleptikler de (özellikle fenotiazinler) lökosit yapımını azaltarak lökopeni oluşturabilirler. Nadiren agranülositoz ve fatal aplastik anemi yaparlar. **Klozapin** görece sık bir şekilde agranülositoz yapar.

11. Gözle ilgili yan tesirleri: Nöroleptiklerle tedavi sırasında nadiren kornea ve lenste opasiteler ve konjonktival melanozis oluşabilir.

12. Toksik psikoz: Nöroleptik ilaçlarla tedavi sırasında nadiren oluşabilir. Bunun ilacın antikolinerjik etkisine bağlı olması olasıdır; belirtiler atropin zehirlenmesindekilere (bkz. 72. Konu) benzer. Hastalığın nüksettiği izlenimini vererek yanılmaya neden olabilir.

13. Konvülsiyon eğilimi: Nöroleptikler konvülsiyon eğilimini artırabilirler ve yüksek dozda konvülsiyon yapabilirler. Epilepsili hastalara verildiklerinde nöbetleri sıklaştırabilirler. Konvülsiyon yapma potansiyeli olan ilaçlar arasında amisulpirid, aripiprazol, klozapin, paliperidon, risperidon ve zotepin bulunur.

14. Kardiyotoksik etki: İlk olarak tioridazinin EKG'de QTc uzaması gibi hipokalemi sırasında görülenlere benzeyen değişmeler oluşturabildiği ve aritmi yapabildiği görülmüştür. Bunlar ilaç olarak potasyum verilerek düzeltilebilir. Fenotiazinlerin proaritmik etkinliği düşüktür; fakat potansiyel olarak vardır. Ketiapin, zotepin, sertindol ve olanzapin QTc aralığını, özellikle yaşlılarda uzatabilir. Pimozid de QT_c'yi uzatır. Myokard repolarizasyonunun bozulmasına bağlı olan bu durumun ventrikül aritmileri yapma potansiyeli vardır (bkz. 41. Konu).

15. Nöroleptik malign sendromu: Fenotiazin türevleri ve butirofenonlarla nadiren (% 0.1'den az) oluşan bir sendromdur. Ateş, kaslarda rijidite ve akinezi, bilinç bulanıklığı ve otonomik instabilite belirtileri vardır; kas kaynaklı kreatin fosfokinaz düzeyi yükselmiştir. Ağır bir parkinsonizm tablosunu taklit eder. Fatal olabilir. Erken tanı konulup ilaç kesilmelidir. Mekanik soğutma, kas gevşeticiler (parenteral dantrolen ve diazepam) ve dopaminerjik agonistler (bromokriptin gibi) ile tedavi edilir.

16. İnme: Olanzapin ve risperidonun demansiyalı hastalarda akut psikoz durumunda kullanıldıklarında inme insidensini artırdıkları bildirilmiştir. Diğer serebrovasküler olayları da artırabilirler. Bu hastalarda ihtiyatlı bir şekilde ve elverdiğince kısa süre kullanılmalıdırlar.

17. Teratojenik etki: Nöroleptik ilaçlar plasentayı aşıp fötal dolaşma geçebilirler. Tipik nöroleptiklerin teratojenik etkileri olduğu görülmemiştir. Gene de gebe kadınlarda mutlaka gerekli ise verilmeli ve doğum eyleminden 1–2 hafta önce kesilmelidir. Emziren annenin sütünde bebeğe geçmeleri olasıdır.

Amisulpirid, klozapin, aripiprazol, ketiapin, olanzapin, paliperidon, risperidon ve zotepin gibi atipik nöroleptiklerin gebelerde ihtiyatlı olarak kullanılabileceği belirtilmektedir.

İlaç etkileşmeleri: Nöroleptik ilaçlarla ilgili etkileşmelerden bazıları terapötik bakımdan yararlıdır. Bunlara örnek, nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan tesirlerinden bazılarını azaltan antiparkinson ilaçlar (biperiden, benztropin, triheksifenidil, difenhidramin ve amantadin gibi) ve nöroleptiklerin antidopaminerjik etkinliğini artıran lityum tuzlarıdır. Şizoafektif bozuklukta klorpromazin gibi antidepresan etki potansiyeli olan ilaçlarla tek başına yeterli yanıt alınmadı ise bunlar lityumla, veya trisiklik ve diğer antidepresanlarla kombine edilebilirler. Ancak adı geçen nöroleptiklerin, trisiklik antidepresanların antikolinerjik etkinliğini ve toksisitesini artırabilecekleri hatırda tutulmalıdır.

Nöroleptikler genel anesteziklerin santral depresan etkilerini artırırlar. Bu nedenle anesteziyolojide bunların kombinasyonundan yararlanılır. Diğer depresan ilaçlar olan hipnotiklerin, anksiyolitiklerin ve alkolün etkisi de nöroleptikler tarafından artırılır ve akut zehirlenme olasılığı artabilir. Alfa–reseptör blokör etkinliği fazla olan nöroleptikler, antihipertansif ilaçların hiportansif etkinliğini artırabilir.

Fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin bazı nöroleptikleri metabolize eden CYP3A4 ve CYP1A2 enzimlerini indükler. Selektif serotonin geri-alım inhibitörü antidepresan ilaçlar, haloperidol ve tioridazini yıkan CYP2D6'yı inhibe ederler. Lokal anesteziklerin konvülsiyon ve depresyon yapıcı etkilerinin artmasını önlemek için spinal ve epidural anesteziden uygun bir süre önce nöroleptik ilaçların kesilmesi tavsiye edilir; fazla lokal anestezik ilaç kullanılmasını gerektiren diğer tür lokal anestezi uygulamalarında da aynı önlemin alınması uygun olur. Yukarıda EKG'de QT_c segmentini uzattığı belirtilen nöroleptiklerin, benzeri kardiyotoksik etki ya da hipokalemi yapan diğer ilaçlarla (antiaritmik ilaçlar gibi) birlikte kullanılmaları tehlikeli ventriküler aritmilere ve ölüme neden olabilir.

Flufenazinin antipsikotik etkinliğinin bir anksiyolitik olan klordiazepoksid tarafından azaltıldığı görülmüştür. Amfetaminler de nöroleptiklerin şizofrenili hastalardaki yararlı etkilerini azaltırlar.

Nöroleptik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Farmakoloji yönünden şizofreni

Nöroleptik ilaçların en başta gelen kullanılış yerini oluşturan psikoz türü olması nedeniyle burada şizofreni üzerinde durulmasında yarar görülmüştür. Şizofreni görece sık görülen ve sosyoekonomik sorun ve halk sağlığı sorunu yaratan bir psikiyatrik hastalıktır. Bu hastalığın diğer psikozlardan ayırt ettirici en belirgin özelliği genellikle **düşünme bozukluğu** ve **negatif semptomlar** göstermesidir. Düşünme bozukluğu; bilinç bulanıklığı, bellek ve oriyantasyon bozukluğu olmadan meydan gelir. Düşünme bozukluğu kendini gerçeğin belirgin derecede yanlış yorumlanması ve saptırılması şeklinde gösterir; bu durum bazen **paranoid düşünme** ve **delüzyon** derecesine kadar varabilir. Ancak sözkonusu özellik bile, diğer belirtiler gibi, şizofreni için patognomonik değildir. Bu nedenle şizofreni tanısı diğer olasılıkları (temporal lob epilepsisi, metabolik bozukluklar, psikotoksik madde ve ilaçlara ve benzeri organik nedenlere bağlı psikozlar, afektif hastalıklara eşlik

TABLO 62.5
Belirli kriterlere göre şizofreninin iki farklı tipi[1]

Kriterler	Tip I	Tip II
Karakteristik belirtiler (semptom tablosu)	Halusinasyonlar, delüzyonlar, düşünce bozukluğu (pozitif semptomlar)	Afektif küntleşme, apati, konuşma fakirliği (negatif semptomlar)
En fazla görüldüğü hastalık şekli	Akut şizofreni	Kronik şizofreni (defekt durumu)
Nöroleptiklerle tedaviye yanıt	İyi	Yeterli değil
Prognoz	İyi (geri-dönüşlü)	Kötü (geri-dönüşsüz olabilir)
Kognitif bozukluk	Yok veya bazen var	
Etiyoloji	Hiperdopaminerjia ve/veya dopaminerjik reseptörlerde supersensitivite	Beyinde yapısal bozukluk (nöron kaybı), normal veya hipoaktif dopaminerjik fonksiyon

1. Crow (1987) ve Losonczy ve diğ. (1987)'den yararlanılarak hazırlanmıştır.

eden psikotik belirtiler gibi) dışlama yaklaşımı ile konulur. Benzer psikozlar olan atipik, kısa reaktif, şizoafektif ve şizofreniform psikozlardan ayırt edilmelidir. Doğru bir tanı elverdiğince başarılı bir tedavinin temelidir.

Şizofreni, ileri derecede anksiyete, düzensiz davranış ve ağır psikotik semptomların eşlik ettiği nöbetler (epizodlar) ve onları izleyen durgunluk dönemleri şeklinde inişli ve çıkışlı **kronik bir seyir** gösterir. Yukarıda belirtilen başlıca belirtiler yanında **çevreden kopma, kendini ihmal etme, afektif reaksiyonlarda küntleşme** veya **duruma uygunsuzluk,** uygun kavram veya dış uyarıları **uygunsuzundan ayırmada güçlük** gibi belirtiler de bulunur. Genellikle geç ergenlik (adolesans) ve erken erişkinlik döneminde başlar. Ailesel predispozisyon hastalığın ortaya çıkmasında rol oynar.

Şizofreni'nin **çeşitli tipleri veya alt-grupları** vardır. Bunlara bakarak şizofreninin tek bir klinik antite olduğunu söylemek zordur. Bu hastalığın gerçekte tek bir hastalık değil, farklı nedenlerden ileri gelen, fakat klinik özellikleri bakımından birbirine benzeyen hastalıklardan oluşan bir hastalık grubu olduğu ileri sürülmüştür. İlaçlara karşı duyarlığın hastalar arasında farklılık göstermesinde hastalıkla ilgili bu özelliğin de katkısı olabilir.

Son zamanlarda ortaya atılan bir varsayıma göre şizofreninin akut dönemi ve kronik dönemi farklı patojeneze dayanan farklı sendromlardır. Genellikle **akut dönemde** görülen ve "pozitif" semptomlar denilen düşünce bozuklukları, delüzyonlar ve halüsinasyonlar gibi "gerçeğin saptırılması" (reality distortion) belirtileri Crow (1980 a ve b) tarafından **tip I sendrom** diye ayırt edilmiştir. Genellikle **kronik dönemde** görülen ve "negatif" semptomlar denilen "afektif küntleşme" ile inisyatif ve heyecan yokluğu, konuşma fakirliği, sosyal dürtünün azalması ve kişisel hijyene ve görünüşüne dikkatsizlik gibi "psikomotor eksiklik" belirtileri ise **tip II sendrom** olarak ayırt edilmiştir (Tablo 62.5). İki farklı sendromun bulunması birbirinden ayrı iki farklı şizofreni tipi bulunduğu anlamına gelmez. Bazı araştırıcılar tarafından belirli bazı semptomlar farklı sendromlara sokulmuştur. Bu durumu sınıflandırmaya yansıtmak için **düzensizlik** (disorganisation) **sendromu** adı verilen üçüncü bir sendom tanımlanmıştır. (bkz. 6. Baskı 2. Cilt, s. 1935–36).

Son zamanlarda üzerinde daha fazla durulan, şizofrenideki **psikopatolojinin üç kompartmanlı modeline göre,** şizofrenide birbirinden görece bağımsız **üç temel semptom dizisi vardır: (i) Psikotik semptomlar:** halüsinasyonları ve delüzyonları içerir. **(ii) Ayrışmış ("disosiyatif") düşünme bozukluğu** başlığı altında toplanan tanjansiyalite, yaşamla ilgili amaçların kaybı, tutarsızlık (inkoherens), birleştirici (asosiyatif) düşünmenin gevşemesi ve neolojizm (sözcük uydurma) gibi psikopatolojik belirtileri kapsar. **(iii) Negatif semptomlar:** Bunlara yukarıda tip II sendrom bağlamında değinilmiştir.

Bu üç temel psikopatolojik bozukluklar dizisi, olasılıkla farklı nöral substratlar ve farklı patofizyolojik proçeslerle ilişkilidir. Ayrıca bu üç semptom dizisinin hastalığın başlangıcına ve seyrine katkısı ile tedaviye duyarlığı da farklıdır. Başlangıçta bu dizilerden biri öncelik gösterebilir ve hastalığın seyri üç dizinin değişik oranlarda katıldığı değişik gelişme kalıpları gösterir. Ayrıca şizofrenide kognitif noksanlıklar veya defisitler de bulunur (özellikle çalışma ("working") belleğinde, problem çözmede, zihinsel hesap işlemlerinde ve sosyal çevreyi tanımada bozukluk olur). Kognitif noksanlıkların prefrontal korteks nöronlarında dopaminerjik sinyalleme kaskadında bozulmayla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Şizofreninin başlaması **sinsi veya akut** olur. Sinsi başlama genellikle kötü prognozu gösterir. Hastalık kısmi düzelmelerle veya uzun epizodlarla ilerleyici (progresif) bir şekilde seyreder. Belirtiler 5–10 yıllık bir gelişmeden sonra görece stabil bir düzeye erişir; bu arada psikoz belirtilerinin şiddetinde azalma olabilir. Hastaların % 5–15'inde oldukça sürekli ve ağır bir psikoz vardır ve arada düzelme olmaksızın seyreder.

Bu ayırımlar üzerinde durulmasının nedeni **farmakoloji yönünden de önemli** olmalarıdır. Tip I sendromun altında yatan neden beyinde artmış olan dopaminerjik etkinliktir ve bu sendrom nöroleptiklerle düzeltilir. Kronik tip II sendromda ise beyin ventriküllerinin genişlediği, beyinde hücre kaybı ve diğer yapısal değişiklikler oluştuğu ileri sürülmüştür. Bu durumda dopaminerjik etkinlik artmış değildir, aksine dopaminerjik hipoaktivite bulunabilir ve nöroleptik ilaçlarla tip II sendromu oluşturan belirtiler yeterli derecede düzeltilemez; buna karşılık bazı olgularda dopamin agonistleri geçici bir düzelme yapabilirler. Tablo 62.5'teki ayırım sadece tedaviye yanıtı kestirme bakımından değil, prognozu öngörme bakımından da önemlidir.

Difenilbutilpiperidin türevi nöroleptiklerin (pimozid ve penfluridol gibi), benzepin türevi klozapin ve olanzapin'in, benzizoksazon türevi risperidon'un ve küçük dozda

verilen ketiapinin şizofreninin negatif semptomlarını, diğer gruplardaki nöroleptiklere göre daha iyi düzeltebildikleri saptanmıştır. İlk gruptaki iki ilacın diğerlerinden önemli bir farkı, Ca^{2+} kanal blokörü olmaları ve nöronların voltaja bağımlı yavaş kalsiyum kanallarını güçlü bir şekilde bloke etmeleridir. Kalsiyum kanal blokörü ilaç reseptörlerinin limbik sistemde bol miktarda bulundukları gösterilmiştir; ilaçların şizofreninin negatif semptomlarını düzeltmeleri ile kalsiyum antagonisti etkileri arasındaki hipotetik ilişki konusunda halen araştırmalar yapılmaktadır. Ancak yukarıda sayılan diğer ilaçların etkinliği kalsiyum antagonisti olmaları ile değil, farklı dopamin reseptörlerini ve ayrıca serotonin reseptörlerini bloke etmeleri ile ilişkili olabilir.

Şizofreninin etiyolojisi ile ilgili görüşler: Şizofreninin etiyolojisi tam olarak aydınlatılmış değildir. Epidemiyolojik incelemeler şizofreninin meydana gelmesinde **bazı risk faktörlerinin** bulunduğunu ortaya koymuştur. Bunlar arasında genetik karakteristikler, intrauterin yaşam sırasında ve daha sonra maruz kalınan ve beyin gelişmesini olumsuz etkileyen faktörler (örneğin fötal yaşamın 2. trimestrinde maruz kalınan yaşamsal risk yaratan hastalıklar ve beslenme bozuklukları, geç ergenlik ve erken erişkinlik dönemlerinde ilaç kötüye kullanımı) ve doğumla ilgili komplikasyonlar ve kışın doğma sayılabilir.

Monozigotik ikizlerde şizofreni bakımından uyumun ("concordance") tam olmaması, % 40–50 düzeyinde kalması, hastalığa genetik yatkınlık ile birlikte genetik olmayan faktörlerin de (bir teoriye göre psikososyal stres gibi) patojenezde rol oynadığını gösterir. Son verilere göre ilginç olarak, pozitif semptomların kalıtım kalıbı ile negatif semptomlarınki farklılık göstermektedir. Japonyada kısıtlı sayıda şizofrenililerde yapılan yeni bir inceleme dopamin D_2 reseptör proteininin sentezi ile ilişkili genin binlerce kodonlarından birinde mutasyon olduğu ve reseptör proteini molekülünde bir yerde serin yerine sistein geldiği saptanmış ve bununla şizofreni arasında ilişki bulunduğu ileri sürülmüştür (Arinami ve diğ., 1994). Şizofreniye yatkınlık yaratan genetik bozukluğun moleküler temeli üzerinde halen çalışılmaktadır.

Şizofreninin patofizyolojisi konusunda, nöropatolojik gözlemlere, beyin nörokimyası ile davranış arasındaki ilişkiye ait bulgulara ve nöroleptik ilaçların etki mekanizmasına dayanarak çeşitli varsayımlar ortaya atılmıştır. Bugün en fazla desteklenen bir varsayıma göre şizofreni, beyinde dopaminerjik sistemin etkinliğinin, özellikle onun mezolimbik bölümünün innerve ettiği **limbik sistem yapıları düzeyindeki dopaminerjik etkinliğin, artmasına** bağlıdır.

Beyinde iki **temel dopaminerjik sistem** vardır (bkz. 54. Konu): **(i) Mezolimbik sistem:** Mezensefalondaki ventral tegmental alandaki (VTA) dopaminerjik nöron somalarından çıkan aksonlar, nucleus accumbens'e, ventral striatum'a, amigdala ve hipokampusun bir bölümüne ve limbik sistemin diğer ögelerine gider ve oradaki nöronlarla sinaps yaparlar. **Mezolimbik sistem,** mezolimbik yolak denilen bu yolakla onun sinaps yaptığı limbik sistem nöronlarından oluşur. Bu sistem emosyonların ve bellekle ilgili olayların gelişmesinde rol oynar. Bir varsayıma göre bu sistemde aşırı dopaminerjik etkinlik gelişmesi şizofreninin pozitif belirtilerinden sorumludur. Radyoizotopla işaretlenmiş glukozun bir bölgede hiperaktivite oluştuğunda kan akımının hızlanması ve beynin o bölgesine daha fazla glukoz alınması esasına dayanan özel pozitron emisyon tomografisi (PE) görüntüleme tekniği kullanılarak şizofreninin en erken döneminden itibaren mezolimbik sistemde aşırı aktivite olduğu kanıtlanmıştır. **(ii) Mezokortikal sistem:** VTA'daki dopaminerjik nöronlardan çıkan aksonlar beyin korteksinin çeşitli bölgelerine ve özellikle **prefrontal kortekse** gider. Mezokortikal sistem, bu yolak ve onun sinaps yaptığı kortikal nöron topluluklarından oluşur. Prefrontal korteks dikkatten ve davranışın planlanması ile motive edilmesinden sorumludur. Bir varsayıma göre şizofreninin negatif semptomlarından bu sistemin çalışmasının bozulması rol oynar. Sistemin hiperaktivitesinin mi hipoaktivitesinin bu semptomlarda rol oynadığı kesin olarak belli değildir. Ancak kortekstekı dopaminerjik akson uçlarından dopamin salıverilmesini frenleyen otoreseptörler düzeyindeki aşırı etkinlik sinaptik aşırım düzeyinde hipoaktivite ile sonuçlanabilir.

Şizofrenili hastalarda yapılan postmortem incelemelerin çoğu, nucleus accumbens, nucleus caudatus ve amigdalada dopaminin ve/veya onun ana metaboliti olan homovanilik asidin (HVA) ve diğer bir metabolit olan DOPAC'ın düzeyinin yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca trityumlanmış spiroperidol ve benzeri nöroleptikleri kullanarak yapılan postmortem radyoligand bağlama incelemeleri ile şizofrenililerin beyininde n. accumbens'te (limbik sistemin bir parçası) ve n. caudatus ve putamen'de (bazal gangliyonlarda) dopamin reseptör sıklığının belirgin derecede artmış olduğu saptanmıştır. Bu artmanın, hastaların sağlığında nöroleptik ilaç kullanmasından bağımsız olduğu belirtilmiştir. Sayılan bulgular şizofrenide primer bozuluğun dopaminerjik presinaptik uçlardan ziyade, postsinaptik reseptör düzeyinde olduğunu ve postsinaptik membranda reseptör sayısının artması sonucu **dopamine aşırı duyarlık** geliştiğini düşündürmektedir. Limbik sistemdeki aşırı dopaminerjik etkinliğin şizofreninin psikotik semptomlarının oluşmasında rol oynadığına inanılmaktadır.

Öte yandan çeşitli incelemeler, prefrontal korteks ve diğer bazı beyin bölgelerinde şizofrenili hastalarda dopamin ve metabolitlerinin düzeyinin yükselmediğini göstermiştir. Bu durum ve nöroleptik ilaçların şizofreninin psikoz gibi belirli belirtilerine karşı etkili oluşu, fakat diğerlerine etkili olmayışı gibi gözlemler son zamanlarda şizofreni patojeneziyle ilgili dopamin varsayımının modifiye edilmesine yol açmıştır. Buna göre, şizofrenide mezolimbik sistemdeki **hiperdopaminerjik etkinliğe** mezokortikal sistemde ve onun innerve ettiği dorsolateral prefrontal kortekste **hipodopaminerjik etkinlik** eşlik etmektedir; hipodopaminerjik etkinliğin, şizofreninin negatif semptomlarından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Şizofrenide limbik sistem yapıları ve prefrontal kortekste nörokimyasal, metabolik ve kan akımı değişikliklerinden başka, yapısal değişikliklerin de (amigdala ve hipokampusun hacminin azalması, beyin ventriküllerinin genişlemesi ve superior temporal girus, entorinal korteks ile anterior girus singuli'deki yapısal bozukluklar gibi) meydana geldiği manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tekniği ile ve postmortem incelemelerle gösterilmiştir.

Farmakolojik nitelikte olan aşağıdaki bulgular da şizofrenili hastalarda **aşırı dopaminerjik etkinlik** bulunduğunu ileri süren **dopamin varsayımını** destekler:

(i) Dopamin prekürsörü olan levodopa, beyindeki sinir uçlarından dopamin açığa çıkaran amfetaminler ve metilfenidat ve dopamin'in geri-alımını (re–uptake'ini) inhibe eden kokain gibi dopaminerjik sinapslarda aşırımı artıran ilaçlar şizofreni belirtilerini şiddetlendirir. (ii) Parkinson hastalığı için levodopa ile tedavi edilen hastalarda bazen, bir yan tesir olarak, akut şizofrenidekine benzer şekilde, delüzyon ve vizüel halüsinasyonlarla karakterize akut psikoz nöbeti oluşabilir. Kokain ve amfetaminler normal kimseler tarafından aşırı miktarda alındıkları zaman şizofreni-benzeri bir psikoz hali oluştururlar. Bu olay doza bağımlı bir şekilde meydana gelir ve nöroleptik ilaçlarla düzeltilir. (iii) Dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçlarla tedavi, endojen dopaminin beyinde yıkımı sonucu oluşan ana metabolit olan homovanilik asidin BOS, plazma ve idrar içindeki düzeyini azaltır. Olasılıkla beyindeki dopamin düzeyinin azalmasını yansıtan bu azalma ile tedavinin şizofreni belirtilerini düzeltmesi arasında bağıntı (korrelasyon) bulunmuştur. (iv) Şizofrenili hastalarda D- ve L- amfetaminin hastalığın yukarıda değinilen belirtilerini şiddetlendirici etkisi bakımından D-amfetamin, L izomerine göre iki kez daha güçlü bulunmuştur. Sağlam gönüllülere uzun süre amfetamin vermek suretiyle deneysel paranoid psikoz belirtilerinin oluşturulması sırasında da iki izomerin etki güçleri arasındaki oran yukarıdaki gibi bulunmuştur. Oysaki amfetaminlerin noradrenerjik reseptörleri etkilemek suretiyle oluşturdukları lokomotor hiperaktivite olayında D–amfetamin, L izomerinden yaklaşık 10 kez daha güçlü bulunmuştur. İki izomer arasındaki 2:1'lik güç oranı dopaminerjik bir fenomenin göstergesidir. Amfetaminin iki izomeri ile ilgili yukarıdaki gözlem bu ilacın noradrenerjik nitelikte bir etki ile değil dopaminerjik etki ile psikoz benzeri bir tablo oluşturduğunu doğrular.

Nörokimyasal incelemelerin her zaman dopamin hipotezini desteklememesi, antidopaminerjik nöroleptik ilaçların şizofreniye karşı her zaman etkili olmaması ve dopamin ile diğer beyin nörotransmiterleri arasında etkileşmelerin gözlemlenmesi, **alternatif nörokimyasal varsayımların** ortaya atılmasına yol açmıştır. Bunlar arasında **noradrenalin, serotonin ve glutamat varsayımları** bulunur. Şizofrenili hastalarda beyinde noradrenerjik etkinliğin değiştiği birçok incelemede bulunmuştur. Antiserotonerjik bir ilaç olan klozapin'in, şizofrenide antidopaminerjik etkili klasik nöroleptik ilaçlarınkinden farklı bir terapötik etki kalıbı göstermesi serotonin hipotezine ilgiyi artırmıştır.

Eksitatör bir beyin nöromediyatörü olan **glutamatın NMDA tipi reseptörünü** kompetitif-olmayan bir şekilde antagonize eden fensiklidin adlı ilacın insanlarda (bkz. 65. Konu) şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerini taklit eden geçici bir psikoz hali oluşturması ve diğer bazı deneysel kanıtlara dayanılarak şizofreni gelişmesinde beyin glutamerjik sisteminde meydana gelen bir işlev bozukluğunun rol oynadığı ileri sürülmüştür. Halen bu varsayımı destekleyen yeterli derecede kanıt yoktur.

Şizofreninin nöroleptiklerle tedavisinde temel kavramlar

Şizofreninin ilaçla tedavisi radikal tedavi niteliğinde değildir; semptomları düzeltmeye, nüksleri önlemeye ve hastanın sosyal ve mesleksel rehabilitasyonuna yönelik palyatif bir tedavidir. 1952 yılından itibaren, başlangıçta klorpromazin'in ve sonra diğer antidopaminerjik nöroleptik ilaçların tedaviye girmesi ile şizofreni tedavisinde göreli bir anlamda **devrim gerçekleştirilmiştir.** Bu devrimin esasını bu etkin ilaçların kullanılmasıyla, tedavinin yataklı tedavi kurumlarından büyük ölçüde polikliniklere kaydırılması, yataklı şizofreni tedavisi kurumlarının kapatılması ve böylece tedavi maliyetinin önemli ölçüde azalması oluşturur.

Nöroleptik ilaçlarla yapılan tedavi, hastalığı ortadan kaldırmamakla beraber hastalığın seyrini önemli ölçüde baskılar, klinik stabilite ve düzelme (remisyon) olasılığını artırır ve nüks insidensini %50'den fazla azaltır. Ancak atipik nöroleptikler hariç halen kullanılan ilaçlarla negatif semptomların düzeltilmesi çoğu olguda mümkün olmamaktadır. Ayrıca, psikoz belirtilerinin devamlı olarak bulunduğu şizofrenililerde, ilaçla tedavi yeterli bir düzelme sağlamaz; bu durum **tedaviye direnç** sorununu ortaya çıkarır. İlaçla tedavinin diğer bir özelliği, ilaçların hastalığın seyrinin başlangıç ve orta döneminde, **son dönemine göre daha etkili** olmasıdır

Çeşitli nöroleptikler, yeterli dozda verildiklerinde, şizofrenili hastanın durumunu düzeltme bakımından aralarında belirgin bir fark göstermezler (klozapin ve benzeri atipik ilaçların negatif semptomları düzeltilebilmesi durumu hariç). Ancak hastaların kullanılan ilaca karşı duyarlıkları bakımından belirgin değişkenlik gözlenir ve bu durum dozun hastanın gereksinimine göre **bireyselleştirilmesini** gerektirir.

Nöroleptiklerin nöbetler arasındaki dönemde şizofrenili hastanın durumunda yaptıkları düzelme, akut dönemde yaptıkları kadar belirgin değildir; hatta neden oldukları iyatrojenik bozuklukların sıklığı dikkate alınırsa bu dönemde göreli yararları önemsiz sayılabilir.

Hastalığın başlangıcı akutsa, hastalığın oluşmasına yol açan belirgin dış etkenler varsa, hastalık başlamadan önce kişinin çevresi ile ilişkilerinde göze batan bir anormalliği yoksa ve ailesel bir predispozisyon durumu sözkonusu değilse ilaç tedavisine yeterli bir yanıt alma olasılığı yüksetir. Bunun aksi geçerli ise yani hastalık sinsi bir şekilde başlamışsa, hastalığın ortaya çıkmasına yardım edebilecek belirgin dış etkenler yoksa, hastanın soygeçmişinde şizofreni öyküsü varsa ve çevresi ile ilişkilerinde eskiden beri anormallik bulunuyorsa ilaçla tedavi ile yeterli düzelme sağlanamaması olasılığı görece yüksektir.

Negatif semptomların bu ilaçlara genellikle yanıt vermemesi, ayrıca hastaların %10–20 kadarının ilaca dirençli olması ve ilaca duyarlı olanların da genelde kısmi yanıt vermesi ve ilaçların ciddi ekstrapiramidal yan tesirler yapmaları, günümüzdeki **tedavinin önemli eksiklikleridir.** Bu eksikliklerin giderilmesi için yeni, ilaçla tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine çalışılmaktadır.

Tedavinin üç dönemi: Şizofreninin **ilaçla tedavisi üç döneme ayrılır:** (i) **Başlangıç veya yükleme dönemi:** Bu dönem genellikle hastanede uygulanır. Ayrıca, tedavisi gereken hastaların büyük bir kısmı hastalığın akut dönemindedirler ve bu dönemde, yakınları tarafından bakımlarının ve uyumlarının sağlanmasının zor olması nedeniyle, zaten büyük bir olasılıkla hasta, hastaneye getirilmiş durumdadır. Yükleme döneminde ilaç görece yüksek dozda ve sık olarak uygulanır. Durumun acilliğine göre yükleme, hastalığın belirtilerini birkaç saatte, birkaç günde, veya 8–10 günde kontrol altına almaya veya düzeltmeye olanak vere-

cek şekilde yapılır. Zaptedilmesi güç hastalarda veya ilaç almamakta direnen hastalarda ilaç parenteral (genellikle i.m.) uygulanır. Örneğin 1/2–4 saatlik intervallerle 1–10 mg haloperidol i.m. verilir (günde maksimum 50 mg). Bu dönemde akut nörolojik yan tesirlerden sakınmak mümkün olmayabilir. (ii) **Erken idame dönemi:** Yükleme tedavisi ile akut belirtiler yeterli derecede düzeltildikten sonra dozlam yan tesirlerin şiddetini düşürecek, fakat terapötik tesiri idame ettirecek şekilde azaltılır. İlaç–dışı tedavi yöntemlerine de başvurulur. Hastanın, ilacın sübjektif etkilerine ve kaçınılmaz yan tesirlerine adaptasyonu ve böylece tedaviye uyuncu sağlanır. Bu dönem genellikle 5–15 gün sürer ve hastanın hastanede kalması tercih edilir. (iii) **Geç idame dönemi:** Hasta hastaneden çıkarıldıktan sonra, nüksleri önlemek amacına yönelik tedavinin yapıldığı dönemdir. Doz giderek azaltılabilir. Yan tesir olasılığını, özellikle kronik tedavinin en ciddi ve görece sık görülen yan tesiri olan tardif diskinezi olasılığını azaltmak için **günlük dozun mümkün olan en düşük düzeyde tutulması** esastır. Geç idame döneminde devamlı düşük doz tedavisi yerine, duruma göre, başlama belirtileri gösteren nükslerin önlenmesine yönelik **periyodik tedavi** (hedeflendirilmiş–"targeted"–ilaç tedavisi) yapılabilir; bu son yaklaşım uyuncu düşük hastalarda veya seyrek ya da yavaş gelişen nüksler gösteren hastalarda uygun olabilir.

Hastanın uyuncu "compliance" geç idame döneminde önemli sorun oluşturur; nükslerin çoğu uyuncsuzluğa veya ilacın hasta tarafından tamamiyle kesilmesine bağlıdır. Uyuncu artırmak için ilacın ağızdan günde bir kez (tercihan yatarken) alınması tavsiye edilir. Nöroleptik ilacın tardif diskinezi oluşturmaya başlayıp başlamadığını anlayabilmek ve buna karşı erken önlem alabilmek için tedavi, arada kısa bir süre kesilebilir. Diğer bir tedavi alternatifi, uzun etki süreli flufenazin, zuklopentiksol flupentiksol, risperidon veya haloperidolun **depo ampullerinin** i.m. injeksiyonudur (örneğin flufenazin dekanoat 12.5–50 mg i.m., 10–30 günde bir veya zuklopentiksol dekanoat 200-500 mg i.m., 2–4 haftada bir gibi).

Nöroleptiklerin eşdeğer dozları: Bir nöroleptik ilaç yerine diğerini kullanmak gerektiğinde eşdeğer dozların bilinmesi yararlı olur. Aşağıda olağan günlük doz aralığında **ağızdan kullanılan** bazı nöroleptikler için yaklaşık eşdeğer dozlar gösterilmiştir: Klorpromazin 100mg//haloperidol 2–3 mg//pimozid 2 mg//sulpirid 200 mg//klozapin 50 mg//risperidon 0.5–1 mg//pimozid 2 mg//tioridazin 100 mg//trifluoperazin 5 mg (Kayaalp, 2005)

Depo preparat şeklinde injekte edilen ilaçların yaklaşık eşdeğer doz ve doz aralıkları aşağıdaki gibidir: flupentiksol dekanoat 2-4 haftada bir 40 mg//flufenazin dekanoat 2 haftada bir 25 mg//haloperidol dekanoat 4 haftada bir 100 mg//zuklopentiksol dekanoat 2 haftada bir 200 mg//risperidon 2-4 haftada bir 50 mg

Diğer psikoaktif ilaçların şizofreni tedavisindeki yeri: Nöroleptikler dışında kalan psikoaktif ilaçların şizofreni tedavisinde ikinci planda kalan kısıtlı bir yararları olabilir. **Lityum** ve **antidepresan ilaçlar,** afektif hastalık epizodları gösteren şizofrenili bazı hastalarda ve şizoafektif bozukluk olgularında yararlı olurlar. Ancak adıgeçen ilaçlar bu durumlarda nöroleptik ilaçların yerini tutamazlar, sadece onlara yardımcı olarak birlikte kullanılabilirler.

Benzodiazepinler, psikoz belirtilerinin tedavisi için nöroleptiklere yardımcı olarak kullanılabilirler. Böylece akut psikoz epizodlarının başlangıç döneminde verilerek nöroleptik ilaç dozunun minimal düzeyde tutulmasına olanak verirler. Şizofreni epizodlarının ajitasyon, uyku bozukluğu, disforik duygulanım ve kuşkululuk gibi prodromal semptomlarına karşı benzodiazepinler ve **diğer anksiyolitik ilaçlar** kullanılabilirler; psikoz epizodları tam olarak ortaya çıkınca bunlar kesilir ve nöroleptik ilaçlara geçilir. Bazı olgu bildirilerinde antiepileptik ilaçların şizofrenililerde terapötik yararlarının olduğu yazılmışsa da kontrollu incelemeler bunların plasebodan daha etkili olmadıklarını göstermiştir. **Karbamazepin**'in, nöroleptiklere yeterli yanıt vermeyen ve epizodik, kontrolu güç davranış öyküsü olan şizofrenili hastalarda yararlı olduğu bildirilmişse de bu nokta tartışmalıdır.

Nöroleptiklerin kullanıldığı şizofreni dışındaki durumlar

Hastanın zaptedilmesinin zorluk arzettiği saldırganlığa yol açan akut psikotik reaksiyonlar: Şizofreni dışında kalan psikozlara bağlı eksitasyon, deliryum, aşırı saldırgan (agresif) reaksiyon, aşırı öfke reaksiyonu, ağır ajitasyonlu endojen depresyon ve akut mani nöbeti gibi durumlarda parenteral olarak uygulanan nöroleptik ilaçlarla (örneğin i.m. zuklopentiksol ve haloperidolla) nöbet kontrol altına alınabilir.

Akut mani nöbetinde **alternatif ilaçlar** karbamazepin, valproat, lorazepam ve klonazepamdır. Kronik tedavi için lityum da kullanılır.

Bipolar hastalık ve akut mani: Her ne kadar bipolar hastalığın akut mani nöbetlerinin profilaksisi ve maninin uzun süreli tedavisi için lityum en tercih edilen ilaç ise de, lityumun terapötik etkinliğinin uzunca bir latent periyoddan sonra belirmesi nedeniyle, ağır mani nöbetinin akut tedavisinde lityum etkisi belirene kadar onunla beraber kısa süre antipsikotik ilaç (i.m. haloperidol, zuklopentiksol gibi) verilir. Mani nöbetlerinin tedavisi ve önlenmesi için aripiprazol, olanzapin, risperidon, ketiapin ve klorpromazin de ağızdan veya i.m. injeksiyonla kullanılabilir.

İlaçların veya bağımlılardan ilaç kesilmesinin veya akut zehirlenmenin neden olduğu ajitasyon ve deliryum durumları: Bu tür reaksiyonlara yol açan iyatrojenik durumların veya zehirlenmelerin başlıcaları şunlardır: amfetaminlerle akut zehirlenme veya kronik zehirlenme (bağımlılık), antikolinerjik ilaçlarla zehirlenme ve LSD, metilendiaminmetamfetamin (Ecstasy) ve benzeri ilaçların veya psikotomimetik maddelerin aşırı dozda alınması. Amfetamin psikozunda nöroleptik tedavisi yararlıdır; klorpromazin gibi alfa–adrenerjik bloke edici etkisi olan nöroleptikler antihipertansif tesirleri nedeniyle bu indikasyonda tercih edilir. LSD ve benzeri psikotomimetik ilaçların veya antikolinerjik ilaçların aşırı dozda alınmalarına bağlı durumlarda ise nöroleptikler yarardan çok zarar yapabilirler, zehirlenmenin belirtilerini ve süresini artırabilirler. Alkol yoksunluğunun ilk saatlerinde bazı olgularda gelişen **alkol hüllüsinoz**una karşı güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilirler. Fakat daha ileri dönemde gelişebilen deliryum tremense karşı kullanılmamalıdırlar; konvülsiyonların oluşmasına yardım edebilirler; ayrıca hipotansiyonu ve kalpteki aritmileri artırabilirler. Bu nedenle, mutlaka kullanılmaları gerekiyorsa, parenteral diazepam ile birlikte uygulanmaları tercih edilir. Benzer sakıncaları ne-

deniyle nöroleptikler barbitüratların, benzodiazepin veya diğer hipnotik ilaçların veya opioidlerin yoksunluk sendromunda da kullanılmamalıdırlar. Bütün bu durumlarda hasta parenteral benzodiazepinlerle sakinleştirilebilir.

Anksiyete bozuklukları: Anksiyete bozukluklarına karşı nöroleptikler etkili olabilirler ve bazı ilaç yapımcılarınca, sık görülen bu tür olgularda kullanılışları teşvik edilir. Fakat iki nedenle böyle bir kullanılış tavsiye edilmez. Birincisi bu bulgularda anksiyolitik ilaçlar veya belirli antidepresan ilaçlar (bkz. 59. Konu) genellikle daha etkilidirler. İkincisi kronik kullanılışı gerektiren bu indikasyonda nöroleptiklerin yan tesirleri gereksiz bir sorun oluşturur. Ancak olağan anksiyolitik veya antidepresan ilaçlara yeterli yanıt vermeyen ağır olgularda kullanılabilirler (bkz. 59. Konu).

Yaşlı kimselerdeki ajitasyon ve huzursuzluğa karşı olanzapin ve risperidon etkili olabilir.

Şizoafektif bozukluk: Psikiyatristin hastada şizofreni ve afektif hastalıktan hangisinin olduğunu ayıramadığı durumlarda genellikle şizoafektif bozukluk olduğu kabul edilir. Bu durumda genellikle klorpromazin, tioridazin ve mezoridazin gibi antidepresan etkinliği bulunan nöroleptikler tek başlarına veya lityum ya da antidepresan ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

Organik beyin sendromu: Akut ve kronik organik beyin sendromuna bağlı ajitasyon ve delüzyona karşı nöroleptikler etkilidirler. Ufak dozda ve ihtiyatlı bir şekilde kullanılmalıdırlar. Konvülsiyon eğilimi varsa onu artırırlar.

Bulantı, kusma ve vertigo: Belirli nöroleptik ilaçlar, belirli bazı nedenlere bağlı bulantı ve kusmanın semptomatik tedavisinde yararlı olabilir. Bu amaçla kullanılışlarına 98. Konuda değinilmiştir. Ayrıca proklorperazin çeşitli nedenlere bağlı vertigonun düzeltilmesi bakımından yararlı olabilir.

Ateşli durumlar: İnfeksiyon, dissemine neoplastik hastalıklar, sıcak çarpması ve bazen genel anestezi sırasında olduğu gibi vücut sıcaklığının aşırı derecede yükseldiği (40°C'nin üstüne çıktığı) durumlarda vücudu soğutmak ve/veya aspirin ve benzeri ilaçlar uygulanmak suretiyle yapılan tedaviye yardım etmek ve sıcaklığın daha kısa sürede düşmesini sağlamak için nöroleptik bir ilaç termoregülatör merkezi felç etmek amacıyla injeksiyonla uygulanabilir. Bundan sonra hastada soğutma yapılır. Böyle bir uygulama soğutma esnasında üşümeye bağlı titreme gelişmesini önleyebilir.

Preanestezik medikasyon, nörolept analjezi ve nörolept anestezi: Bu amaçlarla nöroleptik kullanılışına 55. Konuda değinilmiştir.

Paranoya ve paranoid sendrom: Şizofreniden bağımsız bir şekilde nadiren meydana gelen ağır, sürekli ve düzenli bir delüzyon durumu olan paranoya'da antipsikotik ilaçlar delüzyonları düzeltebilirler; bazı dirençli olgularda, ancak uzun süren uygulama ile yeterli yanıt alınabilir. Çeşitli somatik (nörolojik, metabolik ve endokrin nitelikteki) hastalıklarda veya şizofreni dışındaki bazı psikiyatrik hastalıklarda ortaya çıkan paranoid psikozda da antipsikotik ilaçlar düzelme sağlayabilirler.

Majör depresyon: Antidepresan ilaçlara yeterli yanıt vermeyen majör depresyon olgularında nöroleptiklerin kullanılışına 63. Konuda değinilmiştir.

Otizm (yaygın gelişim bozukluğu) : Belirgin derecede çevreden kopmuş, hiperaktivite ile birlikte agresif ve stereotipik davranış gösteren otizmli çocuklarda psikososyal ve davranışsal tedavi yöntemlerine yardımcı olarak bazı güçlü antipsikotik ilaçlar (risperidon ve haloperidol gibi) yararlı olabilir.

Bazı nörolojik durumlar: Huntington koresinde koreyi düzeltirler, fakat demans belirtilerine karşı etkisizdirler. Seyrek görülen bir hastalık olan Tourette sendromunun (çoklu tik hastalığı) tedavisinde yararlı olurlar. Bu iki durumda semptomların gelişmesinde dopaminerjik aşırı etkinliğin rol oynadığı sanılmaktadır. Nöroleptik ilaçlar bazı durumlarda oluşan hıçkırığı kesebilirler.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. FENOTİAZİN MÜSTAHZARLARI.

a) Klorpromazin hidroklorür müstahzarları:
- Largactil Kaplanmış Tablet (Eczacıbaşı): 100 mg klorpromazin, 30 tablet/kutu
- Largactil Ampul (Eczacıbaşı): 25 mg klorpromazin hidroklorür /5 ml, 10x 5 ml ampul/kutu

b) Promazin hidroklorür müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

c) Asepromazin maleat müstahzarları:
- Plegicil Damla (SanofiAventis): 3 mg asepromazin maleat /ml, 30 ml şişe/kutu

d) Tioridazin hidroklorür müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

e) Mezoridazin mezilat müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

f) Flufenazin müstahzarları:

i) Flufenazin hidroklorür içerenler:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

ii) Flufenazin dekanoat içerenler:
- Prolixin Decanoate Retard Ampul İ.M./S.C. (Deva): 25 mg flufenazin dekanoat , 1x 1 ml ampul/kutu

g) Trifluoperazin hidroklorür müstahzarları:
- Stilizan Draje (Dr. F. Frik): 1 mg, 2 mg ve 5 mg trifluoperazin hidroklorür, 30 draje/kutu

h) Tioproperazin mezilat müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

2. YAPICA FENOTİAZİNLERE BENZEYEN İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

a) Flupentiksol dihidroklorür müstahzarları:
- Fluanxol Depo Enjektabl Solüsyon İ.M. (Lundbeck): 20 mg flupentiksol dihidroklorür /1 ml, 1 x1 ml ampul/kutu.
- Fluanxol Tablet (Lundbeck): 3 mg flupentiksol dihidroklorür, 50 tablet/kutu

b) Zuklopentiksol (Cis-Klopentiksol) dihidroklorür ve asetat Müstahzarları:
- Clopixol Film Tablet (Lundbeck): 2 mg,10 mg ve 25 mg zuklopentiksol, 50 tablet/kutu.
- Clopixol Damla (Lundbeck): 20 mg zuklopentiksol /ml, 20 ml şişe/kutu
- Clopixol Depot Ampul İ.M. (Lundbeck): 200 mg zuklopentiksol /1 ml, 1x 1 ml ampul/kutu
- Clopixol Acuphase Ampul İ.M. (Lundbeck): 50 mg zuklopentiksol /1 ml, 1x 1 ml ampul/kutu

c) Klorprotiksen müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

3. BUTİROFENON TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

a) Haloperidol müstahzarları:
- Norodol Tablet (Ali Raif): 5 mg haloperidol, 50 tablet/kutu; 10 mg haloperidol , 30 tablet/kutu ve 20 mg haloperidol, 20 tablet/kutu

- Norodol Damla (Ali Raif): 2 mg haloperidol / ml, 20 ml şişe/kutu
- Norodol Ampul İ.M./İ.V. (Ali Raif): 5 mg haloperidol/1 ml, 5x 1 ml ampul/kutu; 10 mg haloperidol /2 ml , 5x 2 ml ampul/kutu

4. ATİPİK NÖROLEPTİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

a) Klozapin müstahzarları:
- Clonex (Adeka): 25 mg ve 100 mg klozapin, 50 tablet/kutu
- Leponex (Novartis): 25 mg ve 100 mg klozapin, 50 tablet/kutu

b) Olanzapin Müstahzarları:
- Oferta Film Tablet (Sanovel): 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ve 20 mg olanzapin, 28 ve 84 tablet/kutu
- Rexapin Film Tablet (Abdi İbrahim): 2,5 mg olanzapin, 28 tablet/kutu; 5 mg olanzapin, 28 ve 84 tablet ; 10 mg olanzapin, 28 tablet/kutu; 15 mg olanzapin, 28 tablet/kutu ve 20 mg olanzapin, 28 tablet/kutu
- Zyprexa Tablet (Lilly): 5 mg ve 10 mg olanzapin, 28 tablet/kutu
- Zyprexa Velotab Ağızda Dağılabilir Tablet (Lilly): 5 ve 10 mg olanzapin, 28 tablet/kutu
- Zyprexa Enjeksiyonluk Solüsyon İçin Toz İ.M. (Lilly): 10 mg olanzapin, 1 flakon/kutu

c) Risperidon müstahzarları:
- Restela Film Tablet (Deva): 0,5 mg, 1 mg, 2 mg , 3 mg, 4 mg ve 6 mg risperidon, 20 tablet/kutu Risperdal Tablet (Janssen - Cilag): 1 mg, 2 mg, 3 mg ve 4 mg risperidon, 20 tablet/kutu
- Risperdal Oral Solüsyon (Janssen-Cilag): 1 mg/1 ml, 100 ml şişe/kutu
- Risperdal Consta Uzun Salınımlı Enjeksiyonluk Flakon (Janssen-Cilag): 25 mg, 37,5 mg ve 50 mg risperidon, 1 flakon/kutu
- Risperdal Quicklet Ağızda Çözünür Tablet (Janssen - Cilag): 1 mg, 2 mg , 3 mg ve 4 mg risperidon , 28 tablet/kutu
- Rixper Film Tablet (Actavis): 1 mg, 2 mg , 3 mg ve 4 mg risperidon , 20 ve 30 tablet/kutu

d) Amisulpirid müstahzarları:
- Solian Tablet (Sanofi Aventis): 200 mg amisulpirid, 60 ve 90 tablet/kutu
- Solian Film KaplıTablet (Sanofi Aventis): 400 mg amisulpirid, 30 tablet/kutu
- Solian Oral Solüsyon (Sanofi Aventis): 100 mg/ml, 60 ml şişe/kutu

e) Ketiapin müstahzarları:
- Cedrina Film Tablet (Sanovel): 25 mg ketiapin, 30 ve 60 tablet/kutu; 100 mg ketiapin, 30 ve 60 tablet/kutu; 200 mg ketiapin,30 ve 60 tablet/kutu ve 300 mg ketiapin, 30 ve 60 tablet/kutu
- Gyrex Film Tablet (Berksam): 25 mg ketiapin, 30 tablet/kutu; 100 mg ketiapin, 30 tablet/kutu; 200 mg ketiapin,30 ve 60 tablet/kutu, 300 mg ketiapin, 30 ve 60 tablet/kutu ve 400 mg ketiapin, 30 ve 60 tablet/kutu
- Seroquel Film Tablet (AstraZeneca): 25 mg ketiapin, 30 tablet/kutu; 100 mg ketiapin, 30 tablet/kutu; 200 mg ketiapin,30 ve 60 tablet/kutu ve 300 mg ketiapin, 30 ve 60 tablet/kutu
- Seroquel XR Uzatılmış Salımlı Tablet (AstraZeneca): 50 mg ketiapin, 30 tablet/kutu; 200 mg ketiapin, 30 ve 60 tablet/kutu; 300 mg ketiapin,30 ve 60 tablet/kutu ve 400 mg ketiapin, 30 ve 60 tablet/kutu

5. DİĞER NÖROLEPTİK MÜSTAHZARLARI:

a) Sulpirid Müstahzarları:
- Dogmatil Tablet (Sanofi Aventis): 200 mg sulpirid, 24 tablet/kutu
- Meresa Forte Tablet (Adeka): 200 mg sulpirid, 24 tablet/kutu
- Meresa Kapsül (Adeka): 50 mg sulpirid, 30 kapsül/kutu

b) Pimozid müstahzarları:
- Nörofren Tablet (Sanofi Aventis) 2 mgcpimozid, 30 tablet/kutu

c) Melperon hidroklorür müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

6. EKSTRAPİRAMİDAL YAN TESİRLERİ ÖNLEMEK İÇİN KULLANILAN SANTRAL ANTİKOLİNERJİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) Biperiden hidroklorür müstahzarları:
- Akineton Tablet (Abbott): 2 mg biperiden hidroklorür, 100 tablet/kutu
- Akineton Ampul (Abbott): 5 mg biperiden hidroklorür /1 ml, 5x 1 ml ampul/kutu

b) Bornaprin hidroklorür müstahzarları:
- Sormodren (Abbott): 4 mg bornaprin hidroklorür, 50 tablet/kutu

c) Difenhidramin hidroklorür müstahzarları:
- Allenik Ampul (Galen): 20 mg difenhidramin hidroklorür /2 ml'lik ampul, 100x 2 ml ampul/kutu
- Benison Ampul (Osel): 20 mg difenhidramin hidroklorür /2 ml'lik ampul, 100x 2 ml ampul/kutu
- Fenotral Şurup (Münir Şahin): 12,5 mg difenhidramin hidroklorür / 5 ml ,100 ml şişe/kutu

63. Konu
DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR (ANTİDEPRESANLAR)

Esat Eşkazan ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • Afektif Hastalıklar Hakkında Genel Bilgi • Endojen Depresyonun Nörokimyasal Hipotezleri • Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları •Sınıflandırma • 1. Trisiklik Antidepresanlar ve Benzerleri • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri oYan tesirleri • Antidepresan ilaçlara kısmi tolerans ve kesilme sendromu • Akut zehirlenme • Etkileşmeler • Trisiklik Antidepresan İlaç Örnekleri • Trisiklik benzeri antidepresanlar • Maprotilin • Trazodon • Mianserin • Bupropion • 2. Selektif Serotonin Geri-alım (Re-uptake) İnhibitörleri (SSRİ'ler) ve Benzeri İlaçlar • Fluoksetin • Sertralin o Paroksetin • Fluvoksamin • Sitalopram • Essitalopram • SSRİ benzeri ilaçlar • Mirtazapin • Venlafaksin • Reboksetin • Atomeksetin • Milnasipran • Duloksetin • St John's wort ekstresi • 3. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri • Sınıflandırma • i) Selektif MAO A inhibitörleri. Moklobemid • ii) Non-Selektif irreversibl MAO inhibitörleri • Farmakolojik Etkileri • 4. Lityum ve Diğer Duygudurum Dengeleyici İlaçlaro Lityum • Karbamazepin • Okskarbazepin • Lamotrijin • 5. Antidepresan ve/veya Antimanik Etkili Diğer İlaçlar • Amineptin • Tianeptin • Nöroleptikler • Valproik asid • Alprazolam • L-Triptofan • Verapamil • Agomelatin • 6. Elektrokonvülsif Tedavi (EKT) • Antidepresan ve Antimanik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Antidepresan İlaçların Depresyon-dışı Kullanılışları • Antidepresan İlaçların Klinik Etkinliği Konusunda Yeni Meta-analiz Değerlendirmeleri • Müstahzar Örnekleri •

Antidepresan ve antimanik ilaçlar, duygudurum* bozuklukları (afektif hastalıklar) grubuna giren depresif bozuklukların ve manik bozukluğun (veya bipolar bozukluğun) tedavisinde kullanılırlar. Bu ilaçlara ortak bir adla **duygudurumu dengeleyici (stabilize edici) ilaçlar** veya **timoleptik ilaçlar** denilir. MAO inhibitörleri hariç antidepresan ilaçlar normal kimselerde ruhsal etkinlikte artma yapmazlar. Antidepresan ilaçların terapötik tesirlerinin mekanizması, afektif hastalıkların patojenezi gibi, tam olarak henüz aydınlatılamamıştır. Hepsinin ortak yanları SSS'de katekolaminler (noradrenalin, dopamin) ve/veya bir indolamin olan serotonin gibi **nöromediyatör monoaminlere ait sinapslar**da nöromediyatör kinetiği ile ilgili olayları ve bazen de onların reseptörlerini etkilemeleridir. Bazılarının SSS'deki kolinerjik sistem üzerinde bloke edici etkileri vardır. Lityum esas olarak **antimanik etki** ve daha zayıf derecede olmak üzere antidepresan etki gösterir. Sınıflandırmada antidepresan ilaç grubu dışında kalan nöroleptik ilaçlar ve karbamazepin ve valproat gibi antiepileptik olarak kullanılan ilaçlar antimanik, lamotrijin antidepresan etkinlik gösterir.

Afektif hastalıklar hakkında genel bilgi

Afektif hastalıkların başlıca iki tipi vardır: (i) **Majör depresif bozukluk** (eski terminolojideki adıyla majör depresyon), (ii) **Bipolar bozukluklar** (**manik, depresif** ve **karma** şekilleri vardır). Bunlar dışında daha seyrek görülen siklotimik bozukluk, distimik bozukluk ve atipik afektif hastalıklar (atipik bipolar hastalık ve atipik depresyon) ayırt edilir (DSM-IV).

Majör depresif bozukluğun tek bir hastalık değil, ortak semptomları olan ve farklı etiyolojilerden ileri gelen bir ruhsal sendrom olduğuna inanılmaktadır; en az 2 hafta süren tek epizod halinde veya tekrarlayan epizodlar halinde ortaya çıkar. Gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık %15'inin yaşam süresi içinde bu hastalığa tutulduğu ve %5'inin son bir yıl içinde bir depresyon epizodu geçirdiği bildirilmiştir. Epizodların başlıca belirtileri şunlardır: (i) Yaşamdan ve olağan etkinliklerden (seksüel olanlar dahil) zevk alamama ve ilgi duymama, (ii) Çaresizlik, ümitsizlik hissetme, kendini ayıplama, kendini değersiz bulma ve gereksiz yere suçlama (suçluluk duygusu), (iii) Zihnini konsantre edememe, düşünmede ağırlaşma, bellek zayıflaması ve kararsızlık, (iv) Psikomotor ajitasyon, duygudurumun (afekt'in) küntleşmesi, gözü-yaşlılık ve psikomotor retardasyon, (v) Uyku bozukluğu (uykuya dalamama, ortasında uyanma veya erken uyanma şeklinde ya da aşırı uyuma (hipersomni)), (vi) Genellikle iştah azalması, seyrek olarak ise artması. (vii) Yorgunluk, güçsüzlük veya enerjisinin kaybolduğunu hissetme. Depresyonlu hastalarda bu belirtilere ek olarak kafasından atamadığı, yineleyen ölüm ve intihar düşünceleri vardır, intihar eğilimi artmıştır; ölüm arzusu ve korkusu bir arada bulunur. Bunun farmakoloji yönünden önemi, bu hastaların en sık kullandıkları ilaçlar olan antidepresan ilaçlarla intihar girişimi şeklindeki akut intoksikasyonların sık olmasıdır. Majör depre-

TABLO 63.1
American Psychiatric Association (1994)nin DSM-IV sınıflandırmasına göre afektif hastalıkların (duygudurum "mood" bozukluklarının) türleri

I. Depresif bozukluklar:	II. Bipolar bozukluklar:
Majör depresif bozukluk (majör depresyon)	Bipolar I bozukluk (manik, majör depresif veya karma)
Distimik bozukluk (distimia)	Bipolar II bozukluk (hipomanik, majör depresif veya karma)
Diğer (atipik) depresif bozukluklar ve maddeye/ilaca veya genel tıbbi durumlara bağlı duygulanım bozuklukları	Siklotimik bozukluk (siklotimia)
	Diğer (atipik) bipolar bozukluklar

* Duygudurum bozuklukları yerine duygulanım bozuklukları da denilmektedir.

sif epizod, yukarıda belirtildiği gibi, en az 2 hafta sürer. Yukarıdaki sınıflandırmanın dışında kalan bir klinik durum **reaktif depresyon** (diğer adıyla ikincil veya psikotik-olmayan depresyon)dur; bu tür depresyonlar ruhsal gerginliğe, çevresindeki olaylara üzülmeye, ruhsal travmaya ve diğer çevresel etkenlere karşı bir reaksiyon olarak gelişen durumlardır.

Bipolar hastalık, majör depresif bozukluğa göre seyrek görülen bir durumdur; majör depresyon, bipolar hastalığa göre yaklaşık 10 kez daha fazla görülür. Bipolar hastalık, depresyon veya mani ya da hipomani epizodları ile seyreder; birbirine zıt gibi gözüken bu iki durum aynı kimsede, farklı zamanlarda ortaya çıkar. Maninin eşlik ettiği şekline DSM IV sınıflandırmasında **bipolar I bozukluk**, hipomanili şekline **bipolar II bozukluk** denilmektedir. Eğer mani ve depresyon kısa aralarla (birkaç gün gibi) birbirini izliyorsa **karma bipolar** hastalıktan söz edilir. Mani epizodlarının başlıca belirtileri şunlardır: (i) Keyif ve enerji artması, öfori ve aşırı neşe, (ii) Aşırı etkinlik, çok konuşma, yüksek sesle konuşma, bir fikirden diğerine geçme, dramatik davranışlarda bulunma, pek çok şeyi birden ve düzensiz yapma, (iii) Öz-güvenin aşırı şekilde artması, kendini büyük görme (bazen delüzyon derecesinde) ve her şeyi yapabileceğini sanma, (iv) Uyku gereksiniminin azalması; genellikle erken ve enerji dolu kalkma, bazen günlerce uyumama fakat, kendini yorgun hissetmeme.

Maninin hafif şekline **hipomani** adı verilir. Bazen, normal bir hiperaktif ruhsal durum veya huyla hipomani arasındaki sınırı ayırt etme zor olabilir. Mani ve hipomani, şizofreninin bazı şekillerinde de ortaya çıkabilir. Mani ve hipomani epizodları, tanım gereği olarak, en az 4 gün sürer. Majör depresyonun tedavisinde spesifik ilaçlar antidepresanlardır ve bipolar hastalığın spesifik ilacı ise lityumdur. Bipolar hastalığın mani veya hipomani şeklindeki epizodlarında nöroleptikler de kullanılır; nöroleptiklerin genel olarak antidepresan etkinlikleri yoktur. Maddeye/ilaca bağlı duygudurum bozuklukları esas olarak alkol, amfetaminler, kokain, halüsinojenler, solventler ve hipnosedatifler gibi bağımlılık yapıcı (adiktif) madde veya ilaçları kötüye kullananlarda görülür.

Deneysel depresyon modelleri: Antidepresan ilaç tarama testi olarak kullanmak ve ayrıca, depresyonun biyolojisini incelemek için deney hayvanlarında çeşitli depresyon modelleri geliştirilmiştir. Yanıltıcı tarafları olmakla birlikte bunlardan başarı ile kullanılan iki tanesi "öğrenilmiş çaresizlik" ("learned helplessness") esasına dayanan testler ve olfaktor bulbektomi yapılmış sıçanlardaki hiperaktivite testidir.

Öğrenilmiş çaresizlik testlerinde, fareler veya sıçanlar, çoğu zaman elektriksel şok şeklinde, kaçınamayacakları bir stresör'e maruz bırakırlar. Meydana gelen sendrom, stres yapıcı sürekli uyarının direkt etkisine değil, hayvanın bu stresi sona erdirememesine bağlıdır. Aynı stresör, hayvanın kaçınmasına olanak veren koşullarda "çaresizlik" yapmaz. Söz konusu deneysel sendrom, depresyonlu hastalardaki motivasyon yokluğunu ve sebatsızlığı ("persistence" yokluğunu) taklit eder; ayrıca bazı anksiyete bozuklukları için de model olabilir.

Öğrenilmiş çaresizlik testlerinin kolay yapılabilen basit bir şekli **Porsolt yüzme testidir**. Fareyi kaçması mümkün olmayan, su dolu bir yüzme tankına (silindirine) koymak suretiyle yapılır. Fare bu koşullarda kısa bir süre içinde hareketsiz (immobil) duruma gelir ve bir süre öyle kalır. Bu durum davranışsal çaresizliğin ("behavioral despair") ölçülebilir bir göstergesi olarak kabul edilir. İnsanda antidepresan etki potansiyeline sahip olan maddeler farelere yüzme tankına konmadan önce verildikleri zaman, immobilizasyon süresini doza bağımlı bir biçimde kısaltırlar. İkinci testte önceden olfaktor bulbusu tahrip edilmiş sıçanlar, alıştıkları dışında, yeni bir ortama konuldukların-da hiperaktivite gösterirler. Antidepresan etki potansiyeli olan maddelerin birkaç haftalık uygulamadan sonra hiperaktiviteyi önlemesi beklenir.

Endojen depresyon-patojeneziyle ilgili nörokimyasal varsayımlar

Afektif hastalıkların beyindeki nörotransmiter sistemlerindeki bozulma ile ilgili olduğu şeklindeki varsayımlardan en eskisi olan, bu hastalıkların biyojenik aminlerle ilişkili olduğu varsayımı (amin hipotezi), indirekt nitelikte ve genellikle farmakolojik tipte olan deneysel kanıtlara dayanır. Bunlardan bazıları aşağıda tartışılmıştır.

İnsanda yüksek dozda rezerpin (bkz. 38. Konu) tedavisi bir yan tesir olarak olguların yaklaşık %10-15'inde depresyon oluşturur. Deney hayvanlarında da depresyona neden olur. İnsanda rezerpine bağlı depresyon, elektrokonvülsif tedavi ile düzeltilebilmesi ve intihar eğilimi yaratması bakımından endojen depresyona benzer. SSS'de rezerpin'in bu etkisine eşlik eden biyokimyasal değişiklik, oradaki noradrenerjik, dopaminerjik ve serotoninerjik sinir uçlarından bu monoaminlerin boşaltılmasıdır. Böylece, bu sinir uçları ile ilgili sinapslarda stimülasyon sırasında nöromediyatör salıverilmesi azalır; sinaptik aşırım zayıflar.

Gerek trisiklik antidepresanların ve gerekse MAO inhibitörlerinin (MAOİ) deney hayvanlarında rezerpine bağlı depresyonu ve altta yatan yukarıdaki nörokimyasal değişiklikleri önledikleri gösterilmiştir. MAOİ'lerin MAO'yu inhibe etme güçleri ile klinikte depresyonlu hastalardaki antidepresan etki güçleri arasında yakın korrelasyon vardır.

SSS'de noradrenalin, dopamin ve serotonin düzeylerinin durumunun ve bunları salıveren sinir uçlarındaki etkinliğin kestirilmesine yarayan başlıca göstergeler şunlardır: (i) dokuda postmortem ölçülen nöromediyatör amin düzeyi, (ii) amin metabolitlerinin beyinden BOS'a geçiş veya idrarla atılma hızı ve (iii) incelenen aminin turnover hızı. Doğaldır ki, canlı insan veya hayvanlarda beyinden nümune almaya olanak yoktur. Noradrenalin'in beyinde oluşturduğu majör metabolit 3-metoksi-4-hidroksifeniletilenglikol (MHPG)'dir Bu, fazla lipofilik bir bileşiktir ve beyin dokusundan kapiler kanına difüze olarak böbreklere taşınır ve idrarda 24 saat zarfında atılan MHPG miktarı beyindeki noradrenerjik etkinliğin bir göstergesidir. Serotonin'in beyinde oluşan majör metaboliti olan 5-HİAA (5-hidroksiindol asetik asid) ve dopaminin aynı yerdeki majör metaboliti olan homovalinik asid (HVA) fazla polar bileşiklerdir ve büyük bir oranda BOS'a difüze olurlar, koroid pleksuslardaki bir aktif transport mekanizması aracılığı ile oradan, dolaşan kana transfer edilirler. Probenesid verilmesi,

bu transferi bloke ederek anılan metabolitlerin BOS'a hapsedilmelerine neden olur ve beyinde serotonin ve dopamin oluşum hızını BOS'taki metabolit düzeylerine bakarak daha iyi bir şekilde kestirmeye olanak verir.

Depresyonlu hastaların bir alt-grubunda, frontal ve pariyetal korteksteki serotonin düzeyinin, BOS'taki bazal veya probenesid'den sonra ölçülen 5-HİAA düzeyinin veya bu hastalardan bazılarında plazmadaki serbest triptofan düzeyinin sağlıklı kontrol deneklerinkinden belirgin şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Bu hastaların bir kısmında tedavi ile iyileştiklerinde düşüklüğün kaybolduğu bulunmuştur. Depresyonlu hastaların diğer bir alt-grubunda ise BOS'taki 5-HİAA düzeyi normal sınırlar içinde bulunmuştur; fakat bunlarda idrarla MHPG itrah hızı sağlıklı deneklerdekinden daha düşük bulunmuştur. Bu ve diğer deneysel kanıtlara dayanarak depresyonlu hastaların en az iki tipinin bulunduğu ileri sürülmüştür. Bunlar **noradrenalin tipi depresyonlular** ve **serotonin tipi depresyonlular** olarak adlandırılmışlardır.

Yukarıda belirtilen, depresyonlularda beyinde noradrenerjik veya serotonerjik sistemlerin hipoaktivite halinde olduklarını gösteren daha başka türden kanıtlar da elde edilmiştir. Beyinde monoaminerjik nöron sistemlerinin etkinlik düzeyini ölçme yöntemlerinin bir türü, hipotalamik nörohormon salgılayan sistemlerin manipülasyonu ile oluşan endokrin değişikliklerin değerlendirilmesi esasına dayanır. Bu sistemler içinde inceleme konusu olarak, noradrenerjik, serotonerjik veya kolinerjik yolaklar tarafından çalışması kontrol edilen bir sistem seçilir. Bu yöntemlerden birinde insulin ile hipoglisemi yapılarak hipofizden büyüme hormonu salgılanmasındaki artmanın derecesi ölçülür. Büyüme hormonu salgılanması hipotalamus düzeyinde kısmen noradrenerjik yolaklar tarafından düzenlenir. İdrarında normalden az MHPG çıkaran bir depresyonlu hasta grubunda, sözkonusu durumda büyüme hormonu salgılanması normal deneklerdekinden az bulunmuştur. Bu gözlem, incelenen depresyonlu hasta grubunda beyinde noradrenerjik hipoaktivite olduğunu doğrular. Majör depresyonlu hastalardan yaklaşık yarısında hipotalamo-pitüviter-adrenal eksenin hiperaktif olduğu ve buna bağlı olarak ACTH ve adrenal korteksten kortizol salgılanmasının arttığı ve bu hormonların plazma düzeyinin yükseldiği bulunmuştur. Ayrıca glukokortikoidlerin, hipotalamus ve hipofizde sırasıyla CRH (kortikotropin salıverici hormon) ve ACTH salgılayan hücreler üzerindeki negatif feedback inhibitör etkisinin azalmış olduğu bulunmuştur. Depresyonluların bir kısmında bulunan söz konusu endokrin bozukluğun temel mekanizmasının, CRH salgılayan hipotalamik nöronlar üzerindeki serotonerjik ve noradrenerjik inhibitör tonusun azalması olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum, depresyonlu hastaların bir kısmında beyinde serotonerjik ve noradrenerjik sistemdeki azalmış etkinliğin bir parçası olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle **deksametazon testi**, majör depresyonun tanısına yardımcı olarak kullanılmıştır,

Depresyon oluşmasında beyinde noradrenalin veya serotonin yapımındaki bir eksikliğin rol oynayabileceğini gösteren diğer bir farmakolojik kanıt, yukarıda belirtilen iki tip depresyonlu hastaların, noradrenalin ve serotonin geri-alımını (re-uptake'ini) inhibe eden ilaçlarla tedaviye verdikleri yanıtın durumudur. Noradrenalin tipi depresyonlular, impramin ve desipramin gibi noradrenalin re-uptake'ini inhibe eden ilaçlarla tedaviye iyi yanıt verirler. Serotonin tipi depresyonlular ise amitriptilinle tedaviye iyi yanıt verirler; bu ilaç ilk tipteki hastalarda etkisizdir. İmipramin ve desipramin de ikinci tipteki hastalarda etkisizdir. Amitriptilin sinir uçlarında serotonin re-uptake'ini fazla inhibe eder, noradrenalin re-uptake'in üzerine etkisi zayıftır. Ancak BOS'ta 5-HİAA düzeyi düşük olan ve olmayan depresyonlu hastalarda serotonin re-uptake inhibitörü zimeldin ve noradrenalin re-uptake inhibitörü maprotilin ile çift-kör yöntem kullanarak daha sonra yapılan incelemeler yukarıda belirtilen klinik gözlemleri tam olarak doğrulamamıştır.

Bazı araştırıcılar yukarıdakinin tersi bir varsayım ileri sürmüşlerdir. Bu varsayıma göre, hiç olmazsa bazı depresyonlularda, beyindeki serotonerjik aşırım hipoaktif değil hiperaktiftir. Bu varsayıma göre bu ilaçlarla tedavinin ilk 2-3 haftası içinde, serotonerjik sinapslarda aşırı miktarda serotonin birikmesine bağlı serotonerjik hiperaktivite postsinaptik serotonin reseptörlerinde **adaptif duyarsızlanma (desensitizasyon)** gelişmesine ve böylece serotonerjik aşırımın zayıflamasına neden olur. Selektif serotonin geri-alım inhibitörlerinin (SSRİ'lerin) uygulamanın ilk haftalarında depresyonun belirtilerini geçici olarak artırabilmeleri yani bifazik etkinlik göstermeleri de bu varsayıma uygun düşer.

Aşağıdaki bulgular da bazı depresyonlularda, serotonerjik etkinliğin azalmasının hastalıktan sorumlu olabileceğini doğrular niteliktedir: (i) Monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlar ile tedavi altındaki bazı depresyonlu hastalara serotonin prekürsörü olan triptofan veya 5-hidroksitriptofan (5-HTF) verilmesi bu ilaçların antidepresan etkisini artırır; bu prekürsörler kan-beyin engelini aşarlar ve beyindeki serotonin düzeyini yükseltirler. Noradrenalin prekürsörü olan L-dopa bu incelemede etkisiz bulunmuştur. (ii) İntihar eden bazı depresyonlu hastalarda yapılan postmortem incelemeler beyinde serotonin konsantrasyonunun belirgin derecede düşük olduğunu göstermiştir. (iii) p-Klorofenilalanin (triptofan hidroksilaz inhibitörü) ile beyinde serotonin sentezinin akut olarak azaltılması veya serotonin kaybı (deplesyonu) yapan triptofandan fakir diyet uygulanması, hastalarda antidepresan ilaçların terapötik etkinliğini azaltır.

Ruhsal durumun SSS'de tek bir nöromediyatör sistemindeki değişmeden ziyade, **sistemler arasındaki dengenin değişmesi**ne bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bunu doğrulayan bir bulgu yukarıda sözü edilen birinci tip depresyonlularda imipramin'in iyi edici etkisinin, p-klorofenilalanin verilmesi sonucu beyin serotonin düzeyi düşürüldüğünde kaybolmasıdır. Bu, imipramin'in etki yapabilmesi için serotonerjik sistemin yeterli derecede etkinlik göstermesinin gerektiğini ortaya koyar. Depresyonlu hastalara kolinesteraz inhibitörü fizostigmin verilmesi belirtileri kötüleştirir. Dopamin agonisti olan piribedil ve aynı tür etkili yeni bir antidepresan ilaç olan nomifensin depresyon belirtilerin düzeltir. Psikomotor retardasyon gösteren depresyonlularda BOS'ta HVA düzeyi düşük bulunmuştur. Sayılan bulgular, serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin kendi aralarındaki dengenin ve diğer sistemlerin bu sistemler ile olan denge durumlarının ruhsal durumun düzenlenmesinde rol oynadığını ve söz konusu

dengelerin bozulmasının depresyona yol açabileceğini indirekt olarak gösterir.

Diğer bir varsayıma göre, depresif hastalıkta bozulan serotonerjik sistemde ve olasılıkla noradrenerjik sistemde sabit bir etkinlik azalmasından veya çoğalmasından ziyade bir **instabilite veya düzenleme bozukluğu** (dysregulation) vardır. Şöyle ki nöronlar asenkron bir şekilde düzensiz ateşleme yaparlar; nöronlar üzerindeki normal sirkadiyen ritmin düzeni de bozulmuştur. Nöronal devrelerde belirtilen düzensizlik sonucu elektronik deyim ile "sinyal/gürültü" oranı (signal to noise ratio) azalmıştır. Nöromediyatör fazla salıverilse bile noradrenerjik ve olasılıkla serotonerjik sinapslarda, sözü edilen durum nedeniyle impuls aşırımının verimliliği kaybolmuştur. Bu durum postsinaptik noradrenerjik ve serotonerjik reseptörlerde düzensiz adaptif değişikliklere de yol açabilir ve bu olay da depresyon patojenezine katkıda bulunabilir. Aynı varsayıma göre antidepresan ilaçlar nöronal devrelerde sözü edilen düzensizliği düzeltebilirler.

Maninin amin varsayımına göre açıklanması: Yukarıdakilere benzer yaklaşımlarla mani halinde, beyin noradrenalin turnover'inin artmış olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. SSS'de noradrenalin turnover'inin göstergesi olan idrar MHPG düzeyini ölçmek suretiyle bipolar depresyonlu hastalarda yapılan incelemeler, bu metabolitin düzeyinin depresyon döneminde azaldığını göstermiştir; fakat mani döneminde MHPG düzeyi sadece normale dönmüş, daha fazla artmamıştır.

Dopaminden noradrenalin sentezini yapan dopamin-hidroksilazı bloke ederek noradrenalin oluşmasını azaltan fusarik asid maniyi düzeltmediği halde, noradrenalin yanında dopamin sentezini de azaltan α-metil-p-tirozin mani belirtilerini geçirir. Bu bulgu ve dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin maninin spesifik ilaçlarından biri olması gerçeği, mani oluşmasında, beyinde dopaminerjik sistemdeki aşırı etkinliğin rol oynayabileceğini düşündürür. Klinik olgularda fizostigmin'in antimanik etkinlik göstermesi ve depresyonlu hastalarda fizostigimin injeksiyonuna bağlı ACTH salgılanmasının artması afektif hastalıkların altında yatan bozukluğun beyinde kolinerjik etkinlik ile adrenerjik etkinlik arasındaki dengenin bozukluğu olduğu görüşüne ağırlık kazandırmıştır. Bu görüşe göre depresyon santral kolinerjik etkinliğin, adrenerjik etkinliğe göre üstünlük kazanmasına, mani ise bunun tersinin oluşmasına bağlıdır.

Amin varsayımı ve elektrokonvülsiyon tedavisi: Elektrokonvüsiyon tedavisi (EKT) depresyonlu olgularda özellikle ağır depresyonlularda, ilaç kadar etkin bir tedavi yöntemidir; etkisi çabuk başlar. Gerek deney hayvanlarında ve gerekse klinikteki depresyonlu olgularda EKT'nin beyinde noradrenalin turnover'inde uzun süren bir artma yaptığı ve bunun hastalık belirtilerindeki düzelmeye paralel gittiği gözlenmiştir. BOS'ta 5-HİAA ve HVA düzeyi normal olan hastalarda, EKT bu metabolitlerin düzeyinde bir artma oluşturmamıştır; fakat frontal kortekste postsinaptik 5-HT_2 reseptörlerin densitesini artırmıştır. Bu bulgular EKT'nin beyinde esas olarak noradrenerjik etkinlikte görece uzun süren bir artma yaparak antidepresif etki oluşturduğunu düşündürür.

Depresyon oluşmasında pekiştiriye karşı duyarsızlığın rolü: Depresyonun oluşmasına yol açan temel nörofizyolojik bozuklardan birinin, pekiştiriye (reinforcement) karşı duyarsızlık gelişmesi olduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Olds tarafından ilk olarak tanımlanan **intrakranyal self-stimülasyon yöntemi**, pekiştiriyi incelemek için kullanılan bir yöntemdir (bkz. 65 Konu). Daha ziyade sıçanlarda uygulanan bu yöntemin esası, hayvanda beyinin çeşitli kısımlarına daha önceden kalıcı elektrod yerleştirmekten ve sonra kafesi içine konulan bir düzenek aracılığı ile deney hayvanının, bir pedale basmak suretiyle, beyinin elektrod yerleştirilen noktasını kendi kendine stimüle etmesini sağlamaktan ibarettir. Self-stimülasyonun sıklığı o noktanın pekiştiri ile ilgili olup olmadığını gösterir. Hayvanlardaki pekiştiri, insanda aynı etkenlerin oluşturduğu zevk duyumsamaya (keyif verici etkiye) eşdeğer bir durum olarak kabul edilir. Bu tür deneyler en sık self-stimülasyonun, medyal önbeyin demetine (medial forebrain bundle) elektrod yerleştirildiğinde yapıldığını göstermiştir. Bu demet esas olarak beyin sapından limbik sisteme ve prefrontal kortekse giden noradrenerjik ve dopaminerjik sinir liflerinden oluşur (bkz. 54. Konu). Deney hayvanına α-metil-p-tirozin verilip bu nöronlarda mediyatör sentezi önlenirse deney hayvanı self-stimülasyon yapmaz, başka bir deyişle pekiştiri ortadan kalkmış olur. Klorpromazin gibi dopaminerjik reseptörleri bloke eden ilaçlar da aynı inhibitör etkiyi yaparlar. Anılan tirozin türevi, noradrenalin yanında dopamin'in sentezini de inhibe eder. Klorpromazin noradrenalin reseptörlerini de bloke eder.

Antidepresan ilaçların etki mekanizmaları

Trisiklik olsun veya olmasın antidepresan ilaçların çoğu, beyinde noradrenerjik ve/veya serotonerjik sinapslarda nörotransmiter geri-alımını (re-uptake'ini) inhibe ederler; böylece aşırımı güçlendirirler ve nörotransmiter metabolizmasını ve turnover'ini yavaşlatırlar. Ancak, bu etki **akut bir etkidir** ve antidepresanların klinik etkililiği ile doğrudan bir ilişkisi yoktur. Şöyle ki geri-alım (re-uptake) inhibisyonu hemen başladığı halde, antidepresan ilaçların depresyon belirtilerinde yaptıkları klinik düzelme 2-3 haftalık bir latent sürenin sonunda başlar; ayrıca mianserin ve iprindol gibi bazı antidepresanlar geri-alımı inhibe etmezler ve amfetaminler ve kokain gibi noradrenalin ve dopamin geri-alımını oldukça güçlü inhibe eden ilaçlar belirgin bir antidepresan etkinlik göstermezler.

Antidepresan ilaçların sinaps düzeyindeki akut etkilerinin sonucu olarak en az birkaç haftalık bir sürede ortaya çıkan, nörotransmiter salıverilmesindeki, reseptörlerin duyarlığındaki ve belki de reseptörden gelen sinyalin nöron içinde trandüklenmesindeki adaptif değişikliklerin antidepresan etkiden sorumlu oldukları bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bu varsayımın dayandığı aşağıdaki paragrafta açıklanan deneysel bulguların çoğu, normal deney hayvanlarına kronik olarak ilaç verilmek suretiyle elde edilmiştir. Türler arasında etki farkı bulunması olasılığı ve antidepresan ilaçların davranışsal etkilerinin normal ve depresif hastalarda farklı olması gerçeği, bu bulguların antidepresan etkinin mekanizmalarını aydınlatma yönünden değerini düşürmektedir; ayrıca insanda depresyonun patojenezinin tam olarak bilinmemesi ve deney hayvanlarında iyi bir deneysel depresyon modelinin bulunmaması bu konudaki çalışmaları zorlaştırmaktadır.

Antidepresan ilaçların kronik uygulanması ile beyinde nörotransmiter sistemlerinde sıklıkla meydana gelen ve ilaca göre pek değişkenlik göstermeyen bulgular şunlardır:

(i) Serotonin reseptörlerinin duyarlığının değişmesi: Uzun süreli antidepresan uygulanmasının postsinaptik 5-HT_2 reseptörlerin duyarlığını düşürmesine karşın, beyindeki serotonerjik sinapslarda aşırımı güçlendirdiği nörofizyolojik deneylerde gösterilmiştir; bu durumun, sözü edilen uygulamanın presinaptik 5-HT_{1A} tipi otoreseptörlerin duyarlığını daha büyük ölçüde azaltarak serotonin salıverilmesini artırmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Aynı değişiklikler MAO inhibitörleri ile de oluşturulur. Serotonin reseptörlerinde meydana gelen değişiklikler; serotonin agonistleri ile oluşturulan davranışsal yanıtlar üzerinde kronik antidepresan ilaç uygulanmasının meydana getirdiği değişikliklere genellikle uymaktadır.

Sıçanlarda, **selektif serotonin geri-alım inhibitörü antidepresan ilaçlar (SSRİ)** düzenli olarak hergün verilirlerse ilk günlerde beyin sapındaki dorsal raphe'nin serotonerjik nöronlarının spontan deşarj etkinliğini belirgin şekilde azaltırlar. Normal durumda, raphe nöronlarının soma ve dendritlerinde bulunan 5-HT_{1A} tipi otoreseptörler, dendritlerden salıverilen serotonin ile aktive edilerek serotonerjik nöronları, somaları düzeyinde inhibisyon altında tutarlar. Ondört günlük uygulamadan sonra nöronların deşarj etkinliği artar ve normal düzeye döner; bu durum, sözkonusu nöronların somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin **duyarsızlanmasına** (desensitizasyonuna) bağlıdır. Duyarsızlanma sonucu baskıdan kurtulan raphe nöronları disinhibisyon suretiyle stimüle edilmiş olur; bunların çıkıcı serotonerjik yolak içinde limbik sisteme giden aksonlarının ucundan serotonin salıverilmesi artar. Bu uçlardaki otoreseptörler 5-HT_{1B} tipidir ve desensitize olmazlar. Limbik sistemdeki serotonerjik aşırımın uzun süreli antidepresan ilaç uygulanması sonucu güçlenmesi orada postsinaptik nöronların 5-HT_{1A} reseptörleri üzerindeki tonik serotonin etkinliğini artırır. Bu reseptörler de raphe'deki benzerlerinin aksine duyarsızlanmazlar. Limbik sistemde serotonerjik aşırımın artması sıçanlarda denenen bütün antidepresan ilaçlarla ve ayrıca elektrokonvülsif uygulama ile gözlemlenmiştir. Bu gözleme uygun düşen depresyonlu hastalardaki bir gözlem, sözü edilen raphe nöronlarının somatodendritik 5-HT_{1A} reseptörlerini bloke eden, fakat limbik sistemdeki postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlere dokunmayan pindolol adlı aynı zamanda beta-reseptör blokörü olan ilacın, antidepresan ilaç tedavisinin etkinliğini artırmasıdır (Artigas ve diğ., 1994). Şöyle ki, SSRİ'lere ve MAO inhibitörlerine dirençli hastalara bunlarla birlikte pindolol verilmesi direnci kırar ve onların etkililiklerini artırır. Ayrıca tedaviye pindololun katılması antidepresan ilaç tedavisinin başındaki latent süreyi kısaltır.

(ii) Beta-reseptör dansitesinin azalması ve noradrenalin ile stimüle edilen nöronlarda sAMP oluşumunun azalması: Beta-adrenerjik duyarlık azalması (subsensitivite) diye de adlandırılan bu olay, incelenen antidepresan ilaçların çoğunun (serotonin re-uptake'ini selektif inhibe edenler hariç), akut etkileri farklı olsa bile, sabit bir şekilde meydana getirdikleri bir değişikliktir. Antidepresan etkinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir; deney hayvanlarında beta-agonistlerin nörofizyolojik ve davranışsal etkilerinde antidepresan ilaçlar tarafından oluşturulan azalma ile korrelasyon gösterir. Söz konusu olay, insanlarda henüz yeterli derecede incelenmemiştir. Deney hayvanlarında elde edilen ilginç bir bulgu, kronik antidepresan uygulanmasının β-reseptörlerde azalma (down-regulation) yapabilmesi için serotonerjik sistemin intakt olmasının gerekmesidir. Şöyle ki sıçanlarda beyindeki serotonin deposunun boşaltılması, β-reseptörlerde down-regulation gelişmesini önler ve p-klorofenilalanin verilerek serotonin biyosentezinin azaltılması depresif hastalarda trisiklik antidepresanların veya MAO inhibitörlerinin yaptığı antidepresif etkiyi azaltır veya ortadan kaldırır. Bu bulgular beyinde serotonerjik ve noradrenerjik sistemler arasında, antidepresanlar tarafından etkilenme bakımından yakın bir etkileşmenin varlığını gösterir. β-reseptör down-regulation'u uzun süre MAO inhibitörü veya elektrokonvülsiyon uygulanan sıçanlarda da gelişir. Locus coeruleus'tan kaynaklanan noradrenerjik sistemin, diğer sistemlerdeki etkilerinden bazılarına aracılık eden beta-reseptörlerin duyarlığının depresif hastalarda artmış olduğu ve bunun disforik aşırı-uyanıklık (hyperarousal) yapmak suretiyle depresyon patojenezine katkıda bulunduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Antidepresanların yukarıda belirtilen etkileri bu varsayımsal durumu düzeltici niteliktedir.

(iii) Noradrenerjik sinapslarda alfa-adrenerjik reseptörlerin duyarlığının artması: Kronik antidepresan ilaç uygulanması, deney hayvanlarında beyindeki postsinaptik α_1-adrenerjik reseptörlerin noradrenaline ve diğer alfa-agonistlere duyarlığını artırır. Bu durum nörofizyolojik ve davranışsal çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak kronik uygulamanın beyinde α_1-reseptör dansitesini artırdığı, çalışmaların hepsinde değil, bir kısmında bulunmuştur. Beyin noradrenerjik sistemi ile ilişkili diğer sistemlerde postsinaptik α_1-reseptörlerin noradrenaline duyarlığının artması eksitasyona neden olur ve ayrıca bu reseptörlerin, intrakranial self-stimülasyon çalışmalarının deney hayvanlarında gösterdiği kadarıyla, dopaminerjik pozitif pekiştiri (keyif artması) davranışını, artırıcı yönde modüle ettikleri saptanmıştır. Depresif hastalarda beyin postsinaptik α_2-adrenerjik reseptör fonksiyonunun da bozulduğunu gösteren kanıtlar vardır; bunlardan biri belirli hipotalamik nöronların postsinaptik α_2 reseptörlerini aktive ederek hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını inhibe eden klonidin'in bu etkisinin depresif hastaların bir alt-grubunda azalmasıdır.

(iv) Serotonerjik sistemin peptiderjik modülasyonunun düzeltilmesi: Dorsal raphe çekirdeklerinin P maddesi ve CRF (kortikotropin salıverici faktör) gibi peptid nöromediyatör salıveren peptiderjik sinir uçları tarafından innerve edildiği ve bunların dorsal raphe nöronlarının işlevini modüle ettiği son yıllarda anlaşılmıştır (Valentino ve Commons, 2005). Bu modülasyon için ince ayarlama (fine tunning) deyimi kullanılmıştır. Dorsal raphe'deki CRF, serotonerjik nöronları GABAerjik ara nöronlar üzerindeki CRF-1 reseptörler aracılığı ile genellikle inhibe eder, CRF-2 reseptörler aracılığı ile ise dolaylı olarak stimüle eder. Bu olaylar, davranışa akut stres sırasında CRF-1 reseptörler üzerinden aktif davranış yanıtlarının kolaylaştırılması ve kronik stres sırasında pasif davranış yanıtlarının oluşturulması şeklinde yansır. Ayrıca dorsal raphe'den limbik sistemde amigdala'ya giden serotonerjik akson uçlarındaki

CRF reseptörleri bu uçlardan serotonin salıverilmesini modüle ederler. **P maddesi** ise kendine özgü nörokinin 1 (NK_1) reseptörlerini aktive ederek glutamerjik ara-nöronlar üzerinden serotonerjik aşırımı inhibe eder. Bu reseptörlerin agonist ve antagonistleri ile deneysel hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, sözü edilen iki peptid sisteminin fonksiyonel rolü hakkında bilgi sağlamıştır. Her iki peptidin agonistlerinin uygulanması rodent modellerinde anksiyojenik etki yapar. Antagonistleri ise antidepresan ilaçlara benzer şekilde etkinlik gösterir. NK_1 reseptör antagonistlerinin, halen tedavide kullanılan antidepresanların bir kısmı gibi, dorsal raphe'de serotonerjik aşırımı güçlendirdikleri ve $5\text{-}HT_{1A}$ reseptörlerde desensitizasyon yaptıkları bulunmuştur. NK_1 reseptörleri silinmiş farelerde de aynı durum meydana gelmiştir. CRF'nin kendisinin ve CRF antagonistlerinin amigdala içine uygulanması sırasıyla anksiyojenik ve anksiyolitik etki yapar (Gray ve Bingaman, 1996).

Dorsal raphe ön beyin bölgelerinden (amigdala santral nukleusu ve habenula gibi), hipotalamusun vendromedyal nukleusudan) ve ayrıca omurilik ve beynin kaudal bölgelerinden, P maddesi ekprese eden aferent projeksiyonlar alır; ayrıca periakvaduktal gri alanda P maddesi içeren lokal nöronlar vardır. Ancak dorsal raphe'ye NK_1 reseptör antagonistlerinin (örneğin sendid'in) akut olarak verilmesi verildiği bölgeye göre oradaki serotonerjik nöronların deşarj frekansında çok az değişme yapar veya eksitasyon yaparak nöronal etkinliği artırır. Bu durum dorsal raphe'ye gelen söz konusu nörokininerjik aferentlerin bu yapının bazı bölgelerinde tonik değil, fazik etkinlik gösterdiklerini düşündürür. Bu fazik etkinin yönünün dorsal raphe içinde bölgesel değişiklik gösterdiği anlaşılmıştır. Şöyle ki nörokininerjik nöronlar dorsal raphe'nin dorsal bölümündeki serotonerjik sinapslarda 5-HT salıverilmesini artırır, ventral kısmında ise azaltır.

Sonuç olarak dorsal raphe ve onun aferent input gönderdiği başta amigdalanın santral nukleusu olmak üzere bazı ön beyin bölgelerinde serotonerjik nöronlar **CRF ve P maddesi (nörokinin) eksprese eden nöronal devreler tarafından modüle edilmektedir.** Sözü edilen iki peptid nöromediyatörün antagonistlerinin etkileri, halen tedavide kullanılan antidepresan ilaçların nöronal ve davranışsal etkileri ile benzerlik göstermektedir. Bu iki peptiderjik nöron sisteminin dorsal raphe ve amigdala santral nukleusu düzeyinde serotonorjik aşırım üzerindeki nöromodülatör etkinliğinin bozulması depresyonun patojenezinde rol oynayan serotonerjik hipoaktiviteye katkıda bulunabilir. CRF ve NK_1 reseptör antagonistleri halen majör depresyonlu hastalarda denenmektedir (Zobel ve diğ., 2000; Kramer ve diğ., 2004)

(v) Dopaminerjik reseptör duyarlığının değişmesi: Uzun süreli antidepresan ilaç uygulanmasının ve elektrokonvulsif uygulamanın deney hayvanlarında presinaptik dopaminerjik reseptörlerde desensitizasyon yaptığı bazı incelemelerde gösterilmiştir. Ayrıca dopaminerjik agonistlere verilen davranışsal yanıtlara dayanarak, söz konusu uygulamanın postsinaptik dopamin reseptörlerinin duyarlığını artırdığı bulunmuştur. Bu bulgular söz konusu uygulamaların beyindeki dopaminerjik sinapslarda aşırımı güçlendirebileceğini gösterir. Ancak radyoligand bağlama yöntemleri ile, dopaminerjik reseptör dansitesinde bir artma meydana geldiği genellikle gösterilememiştir.

(vi) Bazı SSS yapıları ve depresyon. Hipotalamopitüviter-adrenal (HPA) eksen aktivitesi, başta amigdala ve hipokampus olmak üzere, birçok beyin bölgesinin kontrolü altındadır. Amigdala, hipotalamustaki CRH içeren paraventriküler nukleus nöronları üzerinde eksitatör etki oluştururken, hipokampal nöronların bu yapı üzerindeki etkisi inhibitör niteliktedir. Diğer yandan, HPA eksen aktivitesi sonucu açığa çıkan glukokortikoidler hipokampal nöronal aktiviteyi kuvvetle etkileyen bir "feedback" devrede yer alırlar. Normal fizyolojik koşullarda glukokortikoidler hipokampal inhibitör etkinliği artırırlar; buna karşılık, uzamış ağır stres durumunda devamlı artma gösteren glukokortikoid etkinlik hipokampal nörojenezi baskılamakta ve belli hipokampal nöronlarda lezyonlara da yol açabilmektedir. Sonuçta, HPA eksen üzerinde hipokampusun sürdürdüğü inhibitör kontrolün azalmasıyla dolaşımda giderek artan glukokortikoid düzeyinin hipokampusta ek lezyonlara neden olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, strese bağlı glutamaterjik eksitotoksik mekanizmaların hipokampal nöronlarda lezyonlara yol açabileceği bildirilmiş ise de, bunun major depresyonda gerçekleşip gerçekleşmediği kesinlik kazanmamıştır.

Depresyonlu hastalardan, özellikle fonksiyonel MRG (manyetik rezonans görüntüleme) ve PET (pozitron emisyonu tomografisi) gibi yeni beyin görüntüleme yöntemleriyle yaşamlarında sağlanan santral sinir sistemi (SSS) verileri ve bu hastaların ölümleri sonrası beyin dokularının histokimyasl inceleme sonuçları belli SSS yapıları ile depresyon süreçleri arasında bazı ilişkilerin varlığını düşündürmektedir. Major depresyonlu hastalarda prefrontal korteksin özellikle orbital ve ventral bölümlerinde ve hipokampusta atrofik değişiklikler dikkati çekmiştir (Savitz ve Drevets, 2009).

(vii) BDNF, depresyon patogenezi. Santral sinir sisteminde önemli nöromodülatör işlevleri olan **nörotrofinler** den (bkz. 54. Konu) **beyin-kökenli nörotrofik faktörün** (BDNF) depresyon patogenezinde rolünü destekleyen yakın tarihli çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Gelişen ve ergin memeli beyinlerinde en yaygın bulunan nörotrofin olan BDNF'nin reseptörü, bir **reseptörlü tirozin kinaz** (deyim için bkz. 9. Konu) olan **TrkB** adlı protein'dir. Reseptörün BDNF tarafından aktivasyonu hedef nöronlarda:

(i) Ras → Raf → MEK (mitojenle aktive edilen protoin kinaz) yolağı,

(ii) trifosfoinozitol-kinaz (Pİ-3K) → AKT → GSK-3β yolağı ve

(iii) fosfolipaz C (FLC/PLC) → Ca^{2+} → CaM kinaz (Ca^{2+}/kalmodüline – bağımlı protein kinaz) yolağı üzerinden

sonuçta nöronlarda önemli bir **ortak transkripsiyon faktörü** olan **pCREB**'yi ("sAMP ve response element binding protein / sAMP yanıt elemanına bağlanan proteini") aktive eder.

pCREB hedef genlerin körükleyici bölgesinde "sAMP yanıt elemanı (CRE)" adı verilen DNA segmentine bağlanır (olayın genel profili için bkz. 76. Konu) ve bunun sonucu depresyon patofizyojisinde rol oynayan genetik faktörlerin ekspresyonu ile ilişkili gen transkripsiyonlarını, depresyonu düzeltici yönde etkiler. Yukarıda BDNF ve

diğer bazı nörotrofinler (NT-4/5 nörotrofini gibi) tarafından ve belirli nöromediyatörler tarafından hedef nöronlarda tetiklendiği belirtilen üç protein kinaz kaskadının antidepresan ilaçlar tarafından etkilenmesinin antidepresan ilaçların etki mekanizmasına katkıda bulunduğuna inanılmaktadır (Skolnick ve diğ., 2010).

Nitekim yukarıda açıklanan birinci protein kinaz kaskadını bloke eden UO126 maddesinin sıçanlarda medyal prefrontal kortekse veya dorsal hipokampusa mikroinjeksiyonla 7 gün peşpeşe uygulanması hayvanlarda depresif durum benzeri bir tablo oluşturmuştur (Qi ve diğ., 2008). Ayrıca deneysel sıçan depresyon modellerinde hipokampus dentat giruslarına BDNF infüzyonu antidepresan etki yapmıştır (Shirayama ve diğ. 2002).

Sınıflandırma

Afektif hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar etki mekanizmaları, farmakolojik etki profilleri ve kimyasal yapıları bakımından **beş gruba** ayrılırlar:

(i) Trisiklik antidepresanlar ve benzerleri, **(ii)** Selektif serotonin geri-alım (re-uptake) inhibitörleri ve benzeri ilaçlar, **(iii)** Monoamin oksidaz inhibitörleri, **(iv)** Lityum ve diğer duygudurum dengeleyici ilaçlar ve **(v)** Antimanik ve/veya antidepresan etkili diğer ilaçlar. Bunlar içinde **depresif (ünipolar) hastalığa karşı** en etkili olanlar birinci gruptakilerdir. İkinci gruptakilerin etkililiği genellikle biraz daha düşüktür. Trisiklik benzeri ilaçların ve ikinci gruptaki ilaçların toksisitesi, trisiklik ilaçlarınkine göre daha düşüktür; özellikle kardiyotoksik yan tesirleri daha hafif olduğundan daha güvenli ilaçlardır. Üçüncü gruptaki ilaçlar, depresif hastalığın **atipik depresif hastalık altgrubunda** diğer gruplardaki ilaçlardan fazla etkili iseler de görece fazla toksiktirler ve çok sayıda ilaçla etkileşme riskleri vardır. Ancak bir selektif MAO A inhibitörü olan moklobemid, grubun diğer üyelerine (selektif-olmayan MAO inhibitörlerine) göre daha güvenli ve daha az riskli olan bir ilaçtır. Dördüncü gruptaki ilaçlar **bipolar hastalıkta** (depresif-manik hastalıkta) manik epizodun profilaksi ve tedavisi için en tercih edilen ilaçlardır. Ünipolar hastalıkta da yararlı olurlar. Beşinci grupta öncekilerin dışında kalan antimanik ve/veya antidepresan etkili diğer ilaçlar bulunur. Sınıflandırma bağlamında sık kullanılan bir deyim olan trisiklik-olmayan (non-trisiklik) antidepresanlar, diğerlerine göre en etkili antidepresanlar olan ilk iki gruptaki ilaçlardan, trisiklik antidepresanlar dışında kalan trisiklik benzerlerini ve selektif serotonin geri-alım inhibitörleri ile benzeri ilaçları kapsar.

1. TRİKSİKLİK ANTİDEPRESANLAR VE BENZERLERİ

Bu grup ilaçlar kimyasal yapıları bakımından nöroleptik fenotiazinlere çok benzerler. İlk çıkan trisiklik antidepresan olan imipramin, nöroleptik bir ilaç olan promazinden iki benzen halkası arasında kükürt köprüsü yerine iki karbonlu bir köprü içermesi ile ayrılır. İmipramin'in antidepresan etkisi, şizofrenili hastalarda nöroleptik olarak denenmesi sırasında tesadüfen bulunmuştur.

Bu ilaçlar moleküllerinde üç halka içerirler; trisiklik adı bu nedenle verilmiştir. İki uçtaki halka benzen halkası, ortaki ise kükürt içermeyen, azotlu ve yedi üyeli bir heterosiklik halkadır. Trisiklik çekirdeğe alifatik bir amin zinciri bağlanmıştır. Söz konusu iki ilaç grubu arasında, etki kalıbının farklı olmasına yol açan en önemli yapı farkı, nöroleptik fenotiazinlerde iki benzen halkasının aynı düzlemde (koplanar) olması, trisiklik antidepresanlarda ise benzen halkalarının oluşturdukları düzlemler arasında açı bulunmasıdır. Bu açının büyüklüğü ile orantılı bir şekilde antidepresan etkinlik artar. Açının küçülüp benzen halkalarının koplanar duruma yaklaşmaları antidepresan etkinliği azaltır.

Ortadaki halkanın yapısına göre aşağıdaki altgruplar ayırt edilir:

a) İminodibenzil türevleri: İmipramin, desipramin, klomipramin (klorimipramin), trimeprimin.

b) Dehidrodibenzosiklohepten türevleri: Amitriptilin, nortriptilin.

c) Dibenzoksepin türevi: Doksepin.

d) İminostilben türevi: Opipramol.

e) Dibenzodiazepin türevi: Dibenzepin.

Farmakokinetik özellikleri

Bütün trisiklik antidepresanlar, ağız yolundan alındıklarında mide-barsak kanalından yavaş bir şekilde ve tama yakın bir oranda absorbe edilirler. Ancak oldukça fazla (%40-70) presistemik (ilk-geçiş) metabolizmasına uğradıklarından sistemik biyoyararlanımları %29-69 kadardır. Plazmada proteine bağlanma oranları %70-98 aralığındadır. Fazla lipofilik olmaları nedeniyle vücutta bütün sıvı kompartmanlarına girerler ve sanal dağılım hacimleri (V_d) yüksektir, örneğin amitriptilin, imipramin ve nortriptilin için 15-18 L/kg.

Trisiklik ilaçlar karaciğerde biyotransformasyon suretiyle elimine edilirler. İmipramin ve amitriptilin gibi alifatik zincirde iki metilli tersiyer amin grubu içeren trisiklik antidepresanlar ayrıca ön-ilaçlardır; karaciğerde N-demetilasyonla sekonder aminlere dönüşürler ve etkinlik kazanırlar. Böylece vücutta imipramin'den desipramin (desmetilimipramin) ve amitriptilin'den nortriptilin oluşur. Bu etkin metabolitler sentezle yapılıp ilaç olarak çıkarılmışlardır. İmipramin ve amitriptilin ile onların türevleri, karaciğerde CYP2D6 tarafından 2-hidroksil metabolitlerine dönüştürülmek suretiyle inaktive edilirler. Bazı ilaçlar amin azotunun oksidlenmesi ile N-oksid metabolitlerine dönüşürler. Trisiklik ilaçlar vücutta % 100'e yakın bir oranda metabolize edilirler; idrarda değişmeden atılan fraksiyonları önemsiz derecededir. Trisiklik antidepresanların karaciğerdeki metabolizmalarının ilk basamağı başlıca 3 yolak üzerinden parantez içinde gösterilen P450 sitokrom enzimleri tarafından gerçekleştirilir: N-demetilasyon (CYP1A2, CYP2C19 ve CYP3A4), N-oksidasyon (CYP2D6) ve aromatik hidroksilasyon (CYP2D6). Hidroksil türevleri glukuronik asid konjugatı şeklinde idrarla çıkarılır. İmipramin ve desipraminin metabolizma yolağı Şekil 63.2'de gösterilmiştir.

Belirli bir trisiklik antidepresanı aynı dozda alan kişilerde, kararlı durumdaki plazma konsantrasyonu bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Bu durum sistemik biyoyararlanımlarının ve eliminasyon yarılanma ömürlerinin bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesine bağlı-

dır. Eliminasyon hızı değişkenliğinin temeli, bu ilaçları metabolize eden CYP2D6 enziminin genetik polimorfizm göstermesidir (bkz.13.Konu). Beyaz ırkta yavaş metabolize eden oranı ortalama % 7 dolayındadır. Türkiye'de yavaş metabolize edenlerin oranı % 3.4 olarak bulunmuştur (Bozkurt ve diğ., 1994). Bunlar trisiklik antidepresanların uzamış eliminasyon yarı-ömrü nedeniyle ilacın terapötik ve toksik etkisine, normal (hızlı) metabolize edenlerden daha duyarlıdırlar. Bazı kişilerin trisiklik antidepresanları **çok hızlı metabolize** ettikleri bulunmuştur; bunlar trisiklik ilaçların terapötik etkilerine dirençlidirler. İmipramin ve benzeri trisiklik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda ilacın bir süre alınması sonucu oluşan bireysel plazma plato konsantrasyonları arasında 50 katma kadar varabilen bireylerarası farklılık bulunmuştur. Trisiklik antidepresanların eliminasyon yarılanma ömrü görece uzun ve fazla değişken olup 8-60 saat aralığındadır.

Trisiklik antidepresan ilaçlar karaciğerde sitokrom P450 (CYP) izoenzimlerince metabolize edilirler. Amitriptilin, imipramin ve klomipramin CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 ve CYP3A4 izoenzimlerine, nortriptilin ve desipramin ise CYP2D6 izoenzimine substrat olmaktadır (bkz. 5. Konu). Bütün bu ilaçların metabolizmasında rol alan CYP2D6 izoenzimi, kinidin ve selektif serotonin geri alım (re-uptake) inhibitörü (SSRİ) ilaçlar olan paroksetin, fluoksetin ve onun aktif metaboliti olan norfluoksetin tarafından inhibe edilir. Böylece, adı geçen enzim bakımından hızlı metabolizör olan bireyler bu ilaçları aldıkları süre zarfında yavaş metabolizör durumuna geçerler ve onlarda trisiklik antidepresanların biyotransformasyonu yavaşlar. Genetik bakımından yavaş metabolizör olan bireylerde ise adı geçen ilaçlar enzim etkinliğini daha da azaltmaz. Fluoksetin ile trisiklik ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır; aksi takdirde fluoksetin trisiklik ilaçların plazma düzeyini belirgin derecede artırır ve bu etkileşme sonucu deliryum, konvülsiyonlar ve kardiyak aritmilerle kendini gösteren trisiklik ilaç zehirlenmesi oluşabilir. Fluoksetin'in aktif metabolitinin yarılanma ömrü uzun (7-15 gün) olduğu için, fluoksetin kesildikten sonra CYP2D6 enzimindeki inhibisyon bir süre daha devam eder. Bu süre içinde trisiklik ilaç verilmesi de sözkonusu tehlikeli etkileşmeye neden olabilir. Sertralin, bu enzimi zayıf bloke ettiğinden söz konusu etkileşmeye neden olma potansiyeli zayıftır. Sitalopram da, zayıf CYP3A4 inhibisyonu dışında sitokrom P450 sistemine anlamlı bir inhibisyon yapmamaktadır. CYP3A4 enzimi, imipramin ve amitriptilin'in demetilasyonuna katkıda bulunur. Nifedipin, terfenadin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, siklosporin, kinidin ve lidokain bu enzimi inhibe eder; SSRİ'lerin zayıf inhibitör etkisi vardır.

Trisiklik antidepresanların metabolizması MAO inhibitörleri (MAOİ'ler) tarafından uzun süreli olarak inhibe edilir. Bu nedenle MAOİ'lerle tedavi edilen hastalarda bu ilaçlar kesilince, trisikliklere başlamak gerekirse en az 2 haftadan (imipramin ve klomipramin için 3 hafta) önce başlanmamalıdır. Aynı şekilde trisiklik ilaçlar kesildikten sonra MAOİ'lere başlamak gerektiğinde en az 1-2 hafta süre bırakılmalıdır (klomipramin ve imipraminden sonra 3 hafta). Trisikliklerden sonra moklobemide başlanacaksa en az 1 haftadan önce başlanmamalıdır.

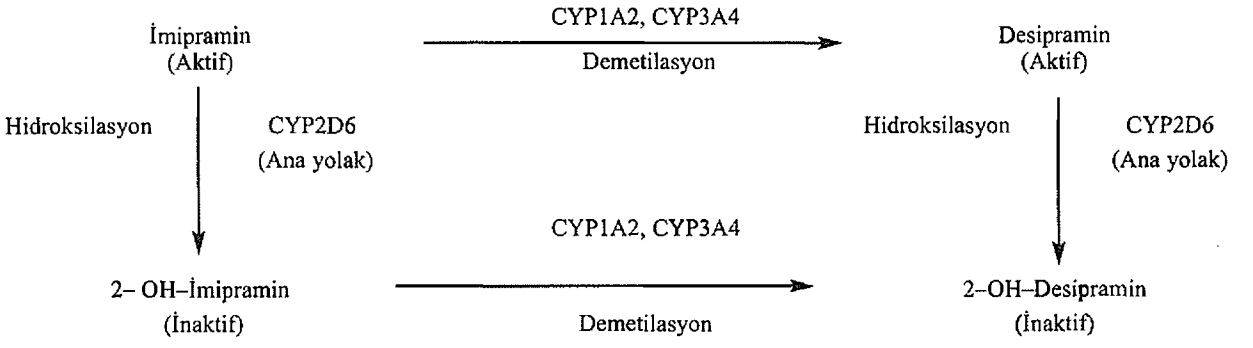
Farmakolojik etkileri

Davranışsal etkileri: Trisiklik antidepresanların davranış üzerindeki etkileri normal bir kimse ile depresyonlu hastada çok farklıdır.

Normal kimsede bu ilaçların birçoğu (örneğin trisiklik gruptaki amitriptilin, klomipramin, opipramol, doksepin, dotiepin ve maprotilin ile diğer gruplardaki trazodon ve trimipramin) mutad dozda verildiklerinde psişik stimülasyon değil, genellikle sedasyon oluştururlar. Kişide uyuklama hali gelişebilir. Düşünme ve zihnini bir konuya konsantre etme zorlaşır. Yorgunluk ve hafif baş dönmesi duyumsanabilir. Bu duruma göre depresyonsuz bir kimsede trisiklik antidepresanların davranış üzerindeki etkileri monoamin oksidaz inhibitörlerinin etkilerine değil, nöroleptik ilaçların etkilerine benzer. Sayılan etkiler için latent periyod söz konusu değildir; hemen meydana gelirler.

Depresyonlu hastada antidepresif etki **en az 15 günlük devamlı uygulamadan sonra** belirgin hale gelir. Bu nedenle, söz konusu ilaçlar depresyon oluştuğunda onu birkaç doz veya bir kaç gün alınmakla düzelten ilaçlardan değildir. Etkideki gecikme, ilacın beyindeki amin metabolizması ve/veya reseptör mekanizmalarında yaptığı adaptif değişmenin ve olasılıkla hedef sinapsların yapısında meydana gelen plastik değişmelerin yavaş gelişmesine bağlanmaktadır.

Tedaviye başladıktan sonra ilk günlerde antidepresan etki belirgin olmadığı için depresyonlu hastalarda da normal kimselerdeki gibi sedasyon hali belirebilir. Daha sonra hastada depresyon düzelir, psişik etkinlik artar ve ruhsal durum normale döner. Öfori oluştururlar ve bazı hastalarda (özellikle mani ve hipomani öyküsü olanlarda) mani



Şekil 63.1. İmipramin ve desipraminin metabolizma yolakları.

veya hipomani nöbeti oluşturacak kadar psişik stimülasyon yapabilirler. Normal ve depresyonlu hastalarda uykunun REM dönemini kısaltırlar ve NREM döneminin 4. evresini uzatırlar (Trisiklik antidepresan ilaçların deney hayvanlarındaki davranış ve psikofarmakolojik etkilerine Kitabın 11. Baskısında değinilmiştir,bkz.s.778).

Antikolinerjik etki: Trisiklik antidepresanlar periferik yapılarda kolinerjik (muskarinik) reseptörleri bloke ederek atropin-benzeri etki gösterirler. Buna bağlı olarak yakını görmenin bozulması, pupillalarda hafif dilatasyon, ağız kuruluğu, ciltte kuruluk, konstipasyon, miksiyon güçlüğü ve taşikardi gibi periferik antikolinerjik etkiler oluştururlar. Taşikardide antikolinerjik etki yanında, sempatik tonusun noradrenalin geri-alımının inhibisyonu sonucu artırılması da rol oynar. Antikolinerjik etkilerine karşı zamanla tolerans oluşabilir. Antikolinerjik etkinlik üyeler arasında değişir ve en fazla imipramin ve amitriptilinde bulunur. Selektif serotonin geri-alım inhibitörü ilaçlar ve mianserin trisiklik ilaçlardan farklı olarak antikolinerjik etki oluşturmazlar veya hafif oluştururlar.

Kardiyovasküler etkiler: Trisiklik antidepresanlar mutad dozda verildiklerinde hafif ortostatik hipotansiyon yapabilirler. Bu etkiye karşı tolerans oluşur. Kardiyovasküler sistemin homeostazı ile ilgili refleksleri deprese edebilirler. Yüksek dozda verildiklerinde ilginç olarak aritmi oluştururlar. Bu olay esas olarak kalbin repolarizasyonunu (faz 3'ü) bozmalarına bağlıdır; bu nedenle EKG'de QTc (kalp hızına göre düzeltilmiş, "corrected", QT) aralığını uzatırlar; T dalgasında düzleşme ve tersine çevrilme yapabilirler. Kalp kasında ve iletim sisteminde impuls iletimini yavaşlatırlar; bu temel kardiyak etkileri ve kalp hücrelerindeki elektrofizyolojik etkileri bakımından kinidine ve diğer sınıf Ia antiaritmik ilaçlara benzerler. Onlar gibi myokardın kontraktilitesini yüksek dozda azaltırlar. Kalp yetmezliği olan hastada yetmezliği artırabilirler. Aşırı dozda kalpte repolarizasyon bozulması sonucu polimorfik bir ventriküler taşikardi şekli olan "torsades de pointes" nöbetlerine ve buna bağlı ölüme neden olabilirler. QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla birlikte alınmaları veya hipokalemi bu tür yan tesir riskini artırır. Önceden iletim bozukluğu olanlarda da (dal bloku gibi) ventriküler taşiaritmi sonucu ani ölüm yapma potansiyelleri mevcuttur.

Analjezik etkileri: Antidepresan ilaçlardan bazılarının (klomipramin ve amitriptilin gibi) intrinsik analjezik etkinlik gösterdikleri ve ayrıca, morfinle birlikte verildikleri zaman morfinin analjezik etkinliğini potansiyalize ettikleri bulunmuştur. Ağrı kesici etkinliklerinin ağrı ile ilgili yolaklarda serotonin etkinliğini artırmalarına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Morfinle hem farmakodinamik etkileşme gösterirler ve hem de farmakokinetik etkileşme sonucu onun eliminasyon yarılanma ömrünü ve ağızdan alındığında sistemik biyoyararlanımını artırırlar. Trisiklik antidepresanlar kanser ağrısına karşı morfin ve benzeri opioidlerin veya aspirin -benzeri ilaçların ağrı kesici etkinliğini arttırmak için yardımcı (adjuvant) olarak kullanılabilirler (bkz. 64. Konu). Amitriptilin (geceleri 10-25 mg ve duruma göre 75 mg'a artırılarak) ve nortriptilin (geceleri başlangıçta 10-25 mg) nöropatik ağrılara karşı kullanılır alternatifleri gabapentin'dir.

Solunum üzerine etkileri: Terapötik dozda verildiklerinde solunum merkezi üzerinde etki göstermezler. Toksik dozda solunumu deprese ederler.

Kullanılış yerleri ve dozları: Trisiklik antidepresanların ve diğer antidepresan ilaçların kullanılış yerlerine klinik farmakoloji ile ilgili olarak ileride değinilmiştir.

Yan tesirleri: Belli başlı yan tesirleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir: **(i) Antikolinerjik yan tesirler:** Yukarıda değinilmiştir. **(ii) Psişik yan tesirler:** Uyuşukluk, sedasyon, yorgunluk, bazen manik eksitasyon, halüsinasyonlar. **(iii) Nörolojik yan tesirler:** Tremorlar, başağrısı, yüksek dozda konvülsiyonlar, epilepsili hastalarda nöbetlerin sıklaşması (prokonvülsif, yani konvülsiyonu kolaylaştırıcı etki) gibi etkileri vardır. **(iv) Kardiyak yan tesirler:** Yukarıda belirtilmiştir. **(v) Hiponatremi:** Trisiklik antidepresanlar ve bütün antidepresanlar nörohipofizde uygunsuz antidiüretik hormon salgılanmasına neden olurlar; buna bağlı olarak hiponatremi yaparlar. Bunun sonucu uyuşukluk, konfüzyon ve konvülsiyonlar gelişebilir. Bu belirtileri gösterenlerde hiponatremi düşünülmeli ve serum sodyum düzeyi ölçülmelidir. Yaşlılarda hiponatremi yapma riskleri artar. Hiponatremi düzeltilmezse sayılan belirtiler geçmez. Hiponotremi, SSRİ'lerle daha sık meydana gelir. **(vi) Erkeklerde seksüel disfonksiyon:** Trisiklik antidepresanlar libidoyu azaltabilirler; özellikle, noradrenalin re-uptake blokörü olanlar, erkeklerde ejekülasyon ve ereksiyonu bozabilirler, impotens yapabilirler. **(vii) Alerjik reaksiyonlar:** Nadir olarak obstrüktif sarılık, agranülositoz, fotosensitizasyon, bazan cilt döküntüleri ve eozinofili oluştururlar. **(viii) Vücut ağırlığında artma:** Selektif serotonin re-uptake inhibitörü ilaçlar hariç, diğer antidepresan ilaçların çoğu iştahı artırarak kilo almaya neden olabilir. Ancak, tedavinin ilk haftalarında iştahı azaltabilirler. SSRİ ilaçlar ise **iştahı** sadece azaltıcı yönde etkilerler. İlaçların kendilerine özgü bireysel yan tesirlerine ilgili bölümde değinilmiştir.

Antidepresan ilaçlar genellikle gebelikte güvenli ilaçlardır. Çoğunun gebelik risk faktör (bitkisel kaynaklı bir ilaç olan hiperikum ekstresi dahil) C'dir (ilave bilgi için bkz. 12. Konu). İmipramin ve paroksetin daha az güvenlidir (risk faktörü D). SSRİ'lerin üreticileri, bu ilaçların gebeye yararları fötusa olan risklerini göre fazla değilse gebelikte kullanılmamalarını tavsiye ederler. SSRİ'ler gebeliğin erken döneminde alınırsa konjenital kalp defektil riskinde ufak bir artma olur. Gebeliğin 3. trimestrinde alınırlarsa yenidoğanda kesilme (yoksunluk belirtisi riski vardır ve yenidoğanda süregen pülmoner hipertansiyon bildirilmiştir (Joint Formulary Commuttee, 2011).

Antidepresan ilaçlara kısmi tolerans ve kesilme sendromu: Antidepresan ilaçların uzun süre kullanılması halinde bunların terapötik etkilerine karşı tolerans gelişmesi olağan değildir. Antidepresan etkilerine karşı nadiren kısmi bir tolerans gelişebildiği bildirilmiştir. Ancak aşağıda belirtildiği gibi bazı hastalar tedavinin başlangıcında ilaca yanıt vermeyebilirler; bu durum tedaviye direnci gösterir ve başlangıçta yanıt verilen tedaviye zamanla tolerans kazanma ile karıştırılmamalıdır. Devamlı kullanılmaları halinde antikolinerjik etkilere kısmi tolerans gelişmesi nedeniyle antikolinerjik yan tesirleri zayıflayabilir.

Uzun süreden beri denenmiş bulunan trisiklik antidepresanlara karşı zayıf bir fiziksel bağımlılık gelişebilir. Bunun göstergesi uzun süre (8 hafta veya daha uzun) düzenli kullanıldıktan sonra bu ilaçların birden kesilmesi sonucu az sayıda hastada opioid madde kesilme sendromuna benzeyen bir durumun gelişmesidir. Bunun belirtileri malez, bulantı, kusma, iştahsızlık, başağrısı, uykusuzluk, huzursuzluk ve bazen hipomanidir. İskelet kaslarında ağrı olur. Trisiklik-olmayan ilaçlarla da kesilme sendromu olabilir. Selektif serotonin geri-alım inhibitörü grubu ilaçlardan en sık ve en belirgin kesilme sendromuna neden olan **paroksetin**'dir. Bu ilacı uzun süre kullananlarda ilaç birden kesilirse, 1-4 gün sonra başlayan baş dönmesi, terleme, bulantı, uykusuzluk, titreme ve konfüzyon gibi diğer antidepresanların kesilmesi sırasında olan belirtilere ilave olarak yüz ve ağız kaslarındaki *distoniler* gibi ekstrapiramidal belirtilerin eşlik ettiği bir kesilme sendromu meydana gelebildiği bildirilmiştir. Bu durumda paroksetin verilirse belirtiler hafifler. Belirtilen nedenlerle antidepresan ilaçlarla yapılan uzun süreli tedaviden sonra bu ilaçları birden değil, dozu en az 4 hafta boyunca basamaklı olarak azaltarak kesmek (yamuklama, "tapering") gerekir. Antidepresan ilaçların keyfi artırmak için kötüye kullanılmaları, fluoksetin hariç pek görülmemiştir.

Tedaviye direnç: Bazı hastalar antidepresan ilaçlarla yapılan birkaç haftalık başlangıç tedavisine yanıt vermez. Bu durumda doz yükseltilir veya başka bir ilaca (örneğin hastada atipik depresyon varsa MAOİ'lere) geçilir. Yanıt gene de yeterli değilse lityum veya liyotironin gibi etki-artırıcı ("augmenting") ilaçlar ya da psikoterapi veya elektrokonvülsif tedavi, baştan beri yapılan tedaviye eklenir. Ancak lityumun eklenmesi veya MAOİ ilaca geçilmesi bu konuda deneyimli bir psikiyatrist tarafından yapılmalıdır (Kayaalp, 2005). Tedaviye dirençli (refrakter) depresyona ileride s.793'te ayrıntılı olarak değinilmiştir

Akut zehirlenme: Depresyonlu hastalarda intihar eğiliminin fazlalığı ve trisiklik ilaçların depresyon tedavisinde kullanılmaları, bunlarla akut zehirlenmelerin görece sık görülmesine yol açar. Trisiklik ilaçların öldürücü dozları ile terapötik dozları arasındaki oran, nöroleptik ilaçlarınkinden belirgin derecede düşüktür; barbitüratlarınkine yakındır. Trisiklik antidepresanlarınkine göre trisiklik-olmayanların ve SSRİ'lerin toksisitesi (özellikle kardiyotoksisitesi) belirgin derecede daha düşüktür. Trisikliklerin akut zehirlenme belirtileri atropin zehirlenmesinde görülenlere benzer (bkz. 76. Konu); ilave olarak kalpte tehlikeli ritm bozuklukları, iletim bloğu ve hipotansiyon gelişir. Antikolinerjik toksik belirtilerden SSS ile ilgili olanlar hiperpireksi, konfüzyon, ajitasyon, ileri dönemde konvülsiyonlar ve komadır. EKG'deki tipik belirtiler sinüs taşikardisi, QR mesafesinin, QRS kompleksinin ve QT'nin uzamasıdır. İleri dönemde supraventriküler taşikardi, çeşitli derecedeki bloklar, atriyum ve ventrikül fibrilasyonu gelişir. Ağızdan 1 g veya daha fazla ilaç alanlarda mide, zamanında boşaltılmamışsa ciddi zehirlenme meydana gelebilir. İki gram alanlarda ölüm olasılığı artmıştır.

Zehirlenenin kalp izleme ve defibrilasyon yapma olanağı olan bir kliniğe sevkedilmesi gerekir. Eskiden antidot olarak bir antikolinesteraz ilaç olan fizostigmin i.v. infüzyonla verilirdi. Etkisinin yetersizliği ve sakıncası nedeniyle artık kullanılmaz. Varsa, asidoz, hipoksi ve elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir. Erken girişim yapılabilen olgularda mide yıkanır ve ağızdan aktif kömür verilmesi etkili olabilir. Hemodiyaliz veya hemoperfüzyon. ilaçların genellikle yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanması nedeniyle yararsızdır.

Zehirlenme, yoğun bakım koşulları altında semptomatik tedavi yöntemleri uygulanarak tedavi edilir. 1-2 mEq/kg dozunda intravenöz sodyum bikarbonat infüzyonu yapılması ile kan pH'sinin 7.45 ve 7.55 arasında tutulmasının, kalp ve düz kas hücrelerinde membranal sodyum kanallarındaki bozukluğu düzelterek hipotansiyon ve kalpte QRS segmenti uzamasını düzeltebildiği bildirilmiştir. Gerekirse infüzyon tekrarlanır. Kalpteki ritm bozukluklarına karşı lidokain i.v. infüzyonla verilir. Hastanın durumu düzeltildikten sonra en az 24 saat daha izlenmesi önerilmektedir.

Etkileşmeler: Monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanların inaktivasyonunu yapan enzimleri inhibe ederler. Bu iki ilaç türünün bir arada kullanılması (özel durumlar hariç) kontrindikedir, Buna uyulmazsa atropin zehirlenmesini taklit eden zehirlenme belirtileri ortaya çıkar. MAO inhibitörleri ile tedaviden sonra trisiklik ilaca geçmek istenildiğinde en az iki hafta beklenilmesi tavsiye edilir. Hastanın durumu beklemeyi olanaksız kılıyorsa bu arada elektrokonvülsif tedavi yapılır. Trisiklik antidepresan tedavisinden sonra MAO inhibitörü bir ilaçla tedaviye başlanılacaksa bekleme süresi 1-2 haftadır. Fluoksetin, paroksetin ve daha zayıf derecede olmak üzere sertralin, trisiklik ilaçların metabolizmasını inhibe ederler. Metilfenidat ve bazı steroidler (oral kontraseptifler gibi) aynı şekilde etkileşme gösterirler. Barbitüratlar ve diğer bazı hipnosedatifler ve sigara içme, trisiklik ilaçların hepatik inaktivasyonunu enzim indüksiyonu sonucu hızlandırırlar.

Trisiklik antidepresanlar sedatif etkileri nedeniyle alkol, hipnosedatif ilaçlar ve diğer SSS depresanlarının etkilerini potansiyalize ederler. Hastalara bu ilaçların alkolün etkisini artırabileceği söylenmelidir. Guanetidin ve benzeri ilaçların adrenerjik sempatik sinir uçlarına uptake'ini önledikleri için trisiklik ilaçlar onların antihipertansif etkilerini ortadan kaldırırlar. Efedrin ve benzerleri gibi indirekt etkili sempatomimetik ilaçların adrenerjik sinir uçlarına girmesini de engellemeleri nedeniyle onların vazokonstriktör etkilerini ve diğer bazı etkilerini önlerler. Dışardan verilen noradrenalin'in ve daha hafif derecede olmak üzere adrenalin'in etkilerini artırırlar. Aynı şekilde tiroksin ve benzeri ilaçlara duyarlığı da fazlalaştırırlar. Trisiklik ilaçlar ve trazodon, klonidin'in santral antihipertansif etkisini bloke edebilirler. Tioridazin'in kardiyotoksik etkisini aditif etkileşme sonucu artırırlar, Trisiklik antidepresanlar bu nöroleptik ilaçla kullanılmamalıdırlar.

Kontrindikasyonları: Kalp hastalığının bütün türleri, glokom, idrar retansiyonu (bu arada prostat hipertrofisi), karaciğer yetmezliği, hipertansiyon, epilepsi ve alkolizm gibi durumlarda trisiklik ilaçlar kontrindikedirler. Alzheimer hastalığında antimuskarinik etkileriyle klinik tabloyu ağırlaştırırlar.

Trisiklik antidepresan ilaç örnekleri

İmipramin: Trisiklik antidepresanların ilk bulunanı ve prototipidir. Majör depresyona ve karma bipolar bozuklu-

ğun depresif epizodlarına karşı etkilidir. Ayrıca anksiyete bozukluğuna karşı da etkilidir; **anksiyolitik** ve **antiobsesyonel** etkileri vardır (bkz. 59. Konu). Blumia'lı hastalarda yeme bozukluğunu düzeltebilir. Dikkat eksikliği sendromunda da kullanılmaktadır. Beyinde noradrenerjik ve serotonerjik sinir uçlarında sırasıyla noradrenalin geri-alımını ve daha az derecede olmak üzere serotonin geri-alımını inhibe eder. Muskarinik reseptörleri (atropin-benzeri etki), alfa-adrenerjik reseptörleri ve histamin H_1 reseptörlerini bloke eder. Belirgin sedatif etki gösterir. Ortostatik nitelikte hipotansiyon yapar; ilginç olarak bu olay depresyonlu hastalarda normal kimselerdekinden daha sık ortaya çıkar. Bu etkisi santral sempatolitik etkiye ve alfa-adrenerjik reseptör blokajına bağlı olabilir. Kalpte His demetinde ve Purkinje liflerinde hızlı sodyum akımını inhibe ederek intraventriküler iletimi yavaşlatır; EKG'de PR ve QRS segmentlerinde uzama yapar. Mutad dozda kinidin-benzeri antiaritmik etkinlik gösterir. Aşırı dozda intraventriküler iletim blokajı tehlikeli boyutlara çıkar. Kalbin kontraktilitesini pek bozmaz. Ağır zehirlenme durumunda koma ve aritmiler yanında epileptiform konvülsiyonlar ortaya çıkar. İmipramin'in antidepresif etkinliği, diğer trisiklik ilaçlar ile olduğu gibi 2-3 haftalık uygulamadan sonra belirginleşmeye başlar; daha önceki dönemde antidepresif etkinliği genellikle plasebonunkinden farklı olmaz.

İmipramin mide-barsak kanalından hızlı absorbe edilir. Ancak karaciğerde ilk geçişte eliminasyon hızı yüksek olduğu için sistemik biyoyararlanımı % 29-77 değerleri arasında değişir. Karaciğerde esas olarak CYP2D6 tarafından hidroksilasyon suretiyle inaktive edilir; 2-hidroksiimipramine dönüştürülür. Daha küçük ölçekte de metilasyon suretiyle CYP1A2 ve CYP3A4 enzimleri tarafından desipramine (desmetilimipramine) dönüştürülür (Şekil 63.2); bu, aktif bir metabolittir. Metabolitleri glukuronatlanarak böbreklerden itrah edilir. İmipramin'in metabolizma hızı kişinin genetik yapısına göre değiştiğinden (bkz. 13. Konu), eliminasyon hızı bireyler arasında büyük farklılık gösterir; bu nedenle eliminasyon yarılanma ömrü değişkendir (Tablo 63.2). Onun için dozunun hastaya göre bireyselleştirilmesi gerekir; duruma göre ve olanak varsa plazma düzeyinin ölçülmesi uygundur.

Alkoliklerde ve mikrozomal oksidleyici enzim indüksiyonu yapan diğer ilaçlarla uzun süre tedavi edilenlerde eliminasyon hızı artar. Oral kontraseptifler, simetidin, oral antikoagülanlar ve metilfenidat ise imipramin'in metabolizmasını yavaşlatır.

Desipramin: İmipramin'in vücutta oluşan metabolitidir. Terapötik etkinliği ve kullanılma yerleri imipramininkiler gibidir. Noradrenalin geri-alımını güçlü bir şekilde inhibe eder; serotonin ve dopamin re-uptake'i üzerine etkisi zayıftır. İmipraminden farkı daha az sedatif ve daha az antikolinerjik etki yapmasıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 23 saat kadardır; eliminasyon hızı bireyler arasında daha az değişkenlik gösterir.

Klomipramin: İmipramin'in klorlu (3-kloro) türevidir. Serotonin geri-alımını imipramine göre daha güçlü bir şekilde (SSRİ'lerinkine benzer bir güçle) inhibe eder, Trisiklik antidepresan ilaçlar arasında serotonin geri-alımını en selektif ve en güçlü inhibe eden ilaçtır (serotonin/noradrenalin geri-alım selektiflik oranı 5.3). Farmakolojik etki profili imipramininkine benzer. Güçlü **anti-obsesyonel** etkinlik gösterir; bu nedenle trisiklik ilaçlar arasında obsesif-kompulsif bozuklukta ve fobili durumlarda halen en fazla tercih edilen ilaçtır. Antidepresan ilaç olarak imipramin'in kullanıldığı yerlerde kullanılır. Ayrıca narkolepsiye eşlik eden katapleksinin tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılabilir. Antiobsesyonel etkisi, antidepresif etkisinden bağımsızdır. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 21 saat kadardır.

Amitriptilin: İmipramin'in kullanıldığı majör depresyon türlerinde ve diğer psikiyatrik hastalıklarda, onun kadar güçlü terapötik etkinlik gösteren bir trisiklik ilaçtır. Gerek noradrenalin ve gerekse serotonin geri-alımını oldukça güçlü bir şekilde bloke eder. Ayrıca serotonin reseptör blokörüdür. Kardiyotoksik ve konvülsif etkinliği imipramininkine eşit derecededir; daha fazla sedatif etki yapar. **Antikolinerjik etkisi** imipramininkinden daha belirgindir; bu nedenle konfüzyona daha sık neden olur. Şizoafektif bozuklukta antipsikotik ilaçlarla birlikte yararlı olabilir. Migren profilaksisi için kullanılabilir. Öldürücü dozu genellikle 1-3 g'ın üstünde bulunmuştur; ancak 500 mg amitriptilin yutup ölen hasta bulunduğu gibi yaklaşık 4 g aldığı halde kurtulan hasta da bildirilmiştir. Ağız yolundan alındığında iyi absorbe edilir; ancak karaciğerde ilk geçiş eliminasyonu hızlı olduğu için sistemik biyoyararlanımı %30-69 kadardır. Demetilasyon ve hidroksilasyon suretiyle metabolize edilir. Demetile aktif metaboliti nortriptilin ayrıca ilaç olarak geliştirilmiştir. Eliminasyon yarılanma ömrü 20-28 saat kadardır ve tıpkı imipramininki ve nortriptilininki gibi bireyler arasında büyük değişkenlik gösterir (bkz.13. Konu). Yan tesirleri imipramininkilere benzer.

Nortriptilin: Amitriptilin'in demetillenmiş türevi ve metabolitidir. **Noradrenalin geri-alımını** güçlü bir şekilde inhibe eder; serotonin'inkine etkisi belirgin değildir. Antikolinerjik etkinliği, amitriptilin'inkine göre belirgin derecede düşüktür. Diğer bakımlardan ona benzer. Karaciğerde esas olarak hidroksillenme suretiyle inaktive edilir. Eliminasyon hızı bireyler arasında belirgin değişkenlik gösterir. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 18-60 saat aralığında bulunmuştur. İmipramin için açıklanan nedenlerle oral verildiğinde sistemik biyoyararlanımı düşüktür (yaklaşık %30-50 kadardır).

Protriptilin: Yapıca amitriptilin'e benzer; ancak ondan farklı olarak tersiyer değil sekonder amindir. Noradrenalin geri-alımını en güçlü şekilde bloke eden iki trisiklik ilaçtan biridir (diğeri desipramin); serotonerjik etkisi zayıftır. Antikolinerjik etkinliği görece fazla, fakat sedatif etkinliği çok azdır. Bu nedenle anksiyete ve ajitasyon gibi durumları olan depresyonlularda değil, psikomotor retardasyon, apati, uyuşukluk ve yorgunluktan şikayet eden majör depresyonlularda tercih edilir; narkolepside de özellikle tercih edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü en uzun olan trisiklik antidepresandır (yarılanma ömrü ortalama 74-78 saat). Diğer trisiklikler gibi eliminasyon hızı bireylerarasında fazla değişkenlik gösterir.

Opipramol: Farmakolojik etki profili bakımından amitriptiline benzeyen bir trisiklik antidepresandır. Sedatif etkinliği belirgindir. Günde 3 kez 50 mg dozunda verilir.

Trimipramin: Yapıca imipramin ve desipramin'e yakından benzer. İmipramine göre daha az sedasyon ve daha zayıf antikolinerjik etkinlik gösterir. Noradrenalin ve serotonin re-uptake'i üzerine etkisi belirgin değildir.

Doksepin: Ortadaki halkası N'siz heteroksiklik olan bir trisiklik antidepresandır. Bundan önceki ilaç gibi, noradrenalin ve serotonin re-uptake'i üzerine etkisi belirgin değildir. Sedatif ve antikolinerjik etkileri belirgindir. İmipramin için belirtilen durumlarda kullanılır. Eliminasyon yarılanma ömrü onunkine yakındır (ortalama 17-18 saat) ve fazla değişkenlik gösterir. Oral verildiğinde sistemik biyoyararlanımı en düşük olan trisiklik ilaçtır (ortalama %30); bunun uygulama açısından bir sakıncası yoktur.

Amoksapin: Tetrasiklik yapıda ve sekonder amin trisiklik olarak da sınıflandırılan bir dibenzoksazepin türevidir. Nöroleptik bir ilaç olan loksapin'e yapıca benzer; onun gibi dopaminerjik reseptör blokörüdür. Noradrenalin geri-alımını oldukça güçlü inhibe eder; serotonerjik etkisi zayıftır. Antikolinerjik ve sedatif etkinliği düşüktür. İmipramin için belirtilen indikasyonlarda kullanılır.

Trisiklik-benzeri antidepresanlar

Maprotilin: Trisiklik bileşiklerin modifiye edilmiş bir türevidir; orta halkada bir etilen köprüsü içerir. Trisiklik ilaçlara yapısal benzerliği nedeniyle onların sakıncalarını gösterir. Temel etki profili desipramin veya nortriptilininkine benzer. Serotonin geri-alımına dokunmaz; oldukça selektif bir şekilde noradrenalin geri-alımını bloke eder. Sedatif ekilidir; postsinaptik olarak kuvvetli, zayıf alfa$_1$, alfa$_2$, H_1 antihistaminik ve antimuskarinik blok yapıcı etkinlik gösterir. Sistemik biyoyararlammı %66-%70 dolayındadır. %88 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Yarılanma ömrü uzundur (ortalama 43 saat); günde bir kez verilebilir. Karaciğerde özellikle CYP 2D6 ve kısmen CYP 1A2 enzimleri tarafından desmetil metabolitine dönüştürülür ve bunun % 30'u safra ile, geri kalanı böbreklerden ve ilacın %4 kadarı da idrarla değişmeden atılır. Ancak eliminasyon hızı bireyler arasında görece fazla değişkenlik gösterir. Günde 75-150 mg dozunda ağızdan verilir. Yaşlılarda günlük doz, 25-75 mg'dır. En sık görülen yan tesirleri antikolinerjik nitelikte olanlar ve uyuşukluktur.

Trazodon: Trisiklik ilaçlara hiç benzemeyen bir yapıda, triazolopiridin türevi bir ilaçtır; ancak farmakolojik etkileri bakımından onlara benzer. Selektif, fakat görece zayıf bir şekilde serotonin geri-alımını bloke eder. 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2B} serotonerjik ve α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörleri bloke eder. 5-HT_{1A} serotonin reseptörlerinin parsiyel agonistidir.Serotonin reseptörlerini bloke etmesi, aktif bir metaboliti olan m-klorofenilpiperazin'e bağlı olabilir. Belirgin derecede sedatif etkinlik gösterir. CYP3A4 ve CYP2D6 izoenzimleri tarafından parçalanır. Eliminasyon yarılanma ömrü 6-11 saat kadardır; günde bir kez verilebilir. Günlük dozu 150-250 mg'dır. En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk ve sedasyondur. Antikolinerjik belirtiler seyrek görülür. Konfüzyon ve yüksek dozda verilmişse, deliryum yapabilir. Priapizm oluşturabildiği seyrek de olsa bildirilmiştir. Kardiyotoksik ve prokonvülsif etkinliği zayıftır. Ancak, uzamış QT sendromu, karaciğer ve böbrek yetmezliği, manik epizodları ve intihar riski olanlarda kullanımı özel dikkati gerektirir. Alkol ve benzeri SSS depresanlarının etkinliğini artırıp zehirlenme oluşturabilir.

Mianserin: Piperazin-dibenzazepin türevi tetrasiklik bir bileşiktir. Trisikliklerden farklı olarak geri-alım blokörü etkinliği belirgin değildir, noradrenalin geri-alımını hafif bloke eder ve muskarinik reseptörlere dokunmaz. Serotonin 5-HT_2, histamin ve presinaptik α_2-otoreseptörleri bloke eder. Sedatif etkinlik gösterir. Kardiyotoksik değildir; trisiklik ilaçlar gibi prokonvülsif etkinlik gösterir. Günlük dozu ağızdan 30-90 mg'dır. En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk ve sedasyondur. Epilepsililerde dikkatli kullanılmalıdır. Aplastik anemi ve agranulositoz dahil hematolojik bozukluklara neden olması ve çeşitli organlarda alerjik reaksiyon yapması nedeniyle güvenliliği düşüktür. Tedavinin ilk üç ayı boyunca 4 haftada bir tüm kan sayımı yapılması önerilir. Ateş, boğaz ağrısı veya diğer infeksiyon belirtileri oluştuğunda hasta hekime başvurmalıdır. Agranülositoz 8 haftalık tedaviden sonra ortaya çıkar ve geri-dönüşlüdür. Hayvanlarda teratojen olduğu gösterilmiştir ve zorunluluk olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Bupropion: Monosiklik fenilbutilamin yapısında atipik antidepresanlardandır. Noradrenalin ve dopamin geri-alım inhibitörü etkisi belirgindir, 5-HT üzerinde önemli bir etkisi yoktur; ayrıca nöronal nikotinik asetilkolin reseptörlerinin (özellikle $\alpha_3\,\beta_2$ ve $\alpha_4\,\beta_2$) nonkompetitif antagonisti olduğu bildirilmiştir (Slemmer J. E. ve diğ., 2000). Ağızdan emildikten sonra önemli ölçüde karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar. Özellikle CYP 2B6 ve 2D6 enzimlerinin etkisi ile en az üç aktif metaboliti oluşur ve eliminasyon yarılanma ömrü 20 saat kadardır. İlk klinik uygulamaları antidepresan amaçlı olmakla birlikte, günümüzde sigaranın kesilmesi için kullanımı ön plana geçmiştir. Major depresyonlu hastalarda paroksetin veya fluoksetin gibi SSRİ tipi ilaçlar kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Kilo aldırmamakta ve cinsel disfonksiyona neden olmamaktadır. Ancak, epileptik nöbet eşiğini düşürmesi önemli bir isten-

TABLO 63.2
Sık kullanılan bazı trisiklik antidepresanların farmakokinetik profili[1]

İlaç	Sistemik biyoyararlanım (%)	Proteine bağlanma (%)	Yarılanma ömrü (saat)	Terapötik plazma düzeyi (ng/ml)
İmipramin	29–77	75-96	9-28	95[2]<
Amitriptilin	30–69	95	20-28	120[3]<
Desipramin	51 (ortalama)	90	23 (ortalama)	40–160
Nortriptilin	30–50	90-95	18-60	50–150

1. Verilerin büyük kısmı Hollister (1978) ve Dollery (1999)'dan alınmıştır. 2. İmipramin + desipramin'i gösterir. 3. Amitriptilin + nortriptilin'i gösterir.

meyen etkisidir. Sigarayı kesme ve nikotin bağımlılığından çıkma amaçlı kullanılanmı FDA tarafından onaylanmıştır.

2. SELEKTİF SEROTONİN GERİ-ALIM (RE-UPTAKE) İNHİBİTÖRLERİ (SSRİ'ler) VE BENZERİ İLAÇLAR

Antidepresan olarak 1950'lerden beri kullanılan trisiklik antidepresanların ortak yan tesirleri olan konvülsiyon eşiğini düşürme (prokonvülsif etkinlik), antikolinerjik etkiler gösterme, yüksek dozda daha belirgin direkt kardiyotoksisite ve hipotansiyon gibi sakıncalarını çok az veya hiç göstermeyen ilaçlar bulmak amacıyla yapılan sistemli araştırmalar sonucu trisiklik-olmayan yeni antidepresanlar geliştirilmiştir. Ancak bunların hepsi değil, sadece bazıları yukarıda sayılan hedeflere ulaşmıştır. Bunların bir kısmı yukarıda trisiklik benzerleri başlığı altında ve aşağıda SSRİ benzeri ilaçlar (mirtazapin, venlafaksin, reboksetin ve milnaspinan gibi) ve antimanik ve/veya antidepresan diğer ilaçlar (amineptin, tianeptin ve L-triptofan gibi) başlıkları altında açıklanmıştır.

Daha sonra selektif geri-alım inhibitörü ilaçlar (SSRİ'ler) tıbbi kullanıma girmiştir; bunlar yukarıdaki hedeflere genellikle en yaklaşmış ilaçlardır. Ancak antidepresan etkililikleri, trisiklik antidepresanlarınkinden fazla değildir ve tedaviye başladıktan sonra depresyonun düzelmeye başlaması daha çabuk (2-3 haftadan önce) olmaz; ancak onlardan daha güvenlidirler.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri, tedavi dozlarında beyinde diğer nörotransmiter (örneğin noradrenalin ve dopamin) sistemlerine dokunmadan serotonin geri-alımını çok güçlü bir şekilde bloke ederler. İn vitro sinaptozom preparatlarında serotonin, noradrenalin ve dopamin geri-alımını %50 inhibe eden konsantrasyonları (nanomol/litre) aşağıdaki gibi bulunmuştur (Dollery, 1999):

	Fluoksetin	Paroksetin	Sitalopram
Serotonin geri-alımı	6.9	0.31	1.8
Noradrenalin geri-alımı	380	88	8800
Dopamin geri-alımı	5.000	5.900	41.000

Depresyon tedavisinden başka, bazıları obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu, jeneralize anksiyete bozukluğu ve sosyal fobi gibi "anksiyete bozuklukları grubu" psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de kullanılırlar (bkz. 59. Konu). Farmakolojik etki profilleri, serotonerjik aşırımı selektif olarak etkilemeleri ve yan tesirleri dışında, trisiklik antidepresanlarınkine benzer. Onun için ortak farmakolojik etkilerinden ayrıca söz edilmeyecektir.

Uzun süre uygulamadan sonra doz yavaş olarak azaltılmak suretiyle kesilmelidir; aksi taktirde orofasiyal distoniler gibi ekstrapiramidal bozuklukları da kapsayan ciddi kesilme sendromu ortaya çıkabilir (özellikle paroksetin ile). MAO inhibitörleriyle etkileşirler; trisiklik ilaçların aksine iştahı azaltabilirler.

Fluoksetin: Fenilpropilamin türevidir; yapıca amfetaminlere benzer; fakat noradrenerjik mekanizmaları pek etkilemez. Fluoksetin, S-fluoksetin ve R-fluoksetin'in karışımı (50/50) olarak rasemik şekilde bulunur. Hayvan deneylerine göre her iki enantiomeri de serotonin re-uptake'ini selektif olarak ve güçlü bir şekilde bloke eder. Psikostimülan etkinlik gösterir. Eliminasyom yarılanma ömrü en uzun olan antidepresan ilaçtır (ortalama 53 saat). Özellikle CYP 2D6 enzimi tarafından metabolize edilmektedir. Karaciğerde etkin şekli olan **norfluoksetin**'e dönüştürülür; bunun eliminasyon yarılanma ömrü daha da uzundur (5-16 gün) Fluoksetin ve adıgeçen metaboliti, trisiklik antidepresanlar dahil birçok ilacın metabolizmasında rol oynayan CYP2D6 enzimini inhibe eder. Ayrıca, CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19'u da zayıf derecede inhibe etmektedir. Bu nedenle trisiklik ilaçlarla birlikte alındığında onların plazma düzeyini birkaç katına yükseltir. Fenitoini yıkan CYP2C9 enzimini de inhibe ettiğinden plazma fenitoin düzeyini biraz yükseltir. Mide-barsak kanalından yavaş absorbe edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda ve sıkı bağlanır (%94). Kendisi ve metabolitleri vücutta birikebilir. Antidepresan olarak günlük dozu 20-80 mg'dır ve bir kezde verilir. Bulimia nervosa'da günde 40-60 mg dozunda iştah kesici olarak kullanılabilir. Obsesif kompülsif bozuklukta günde 20 mg ile tedaviye başlanır 2 haftalık basamaklarla 80 mg'a (yaşlılarda 60 mg'a) kadar çıkılabilir. En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk, bulantı, sinirlilik, tremor, uykusuzluk, terleme, ağız kuruluğu ve diyaredir. Akatisia-benzeri bir huzursuzluk yapabilir. Kardiyotoksik ve prokonvulsif etkinliği trisiklik ilaçlarınkine göre zayıftır. Zehirleme yapacak kadar yüksek dozda veya konvulsiyon eğilimi yaratan durumlarda (örneğin hipnosedatif ilaç yoksunluk sendromu gibi) terapötik dozlarda alınırsa konvülsiyon yapabilir. Fluoksetin kilo kaybı yapabilir. Yüksek dozda verilirse amfetaminlerin yaptığına benzeyen psikotik reaksiyon ve şiddet davranışı yapabilir. Varfarin ve dijitoksin gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçları bağlanma yerinden kovarak etkinliklerini artırabilir.

Sertralin: Fenilnaftilamin türevi ve yapıca diğer ilaçlara benzemeyen güçlü bir serotonin re-uptake inhibitörüdür. Noradrenalin ve dopamin re-uptake'ine dokunmaz. Barsaktan kısmen absorbe edilir ve yemek sırasında alınması absorpsiyon oranını artırır. Karaciğerde demetilasyon sonucu kısmen N-desmetilsertralin'e yıkılır; bu, etkin bir metabolittir. Eliminasyon yarılanma ömrü 24-26 saattir; etkin metabolitininki daha da uzundur (62-104 saat). Bazı karaciğer mikrozomal oksidazlarını hafif olarak indükleyebilir. Farmakolojik etki profili fluoksetin'inkine benzer. Belirgin derecede bir enzim inhibisyonu yapmaması ve eliminasyon yarılanma ömrünün fluoksetin ve özellikle onun aktif metaboliti olan norfluoksetininkine göre kısa olması bu ilaca üstünlük sağlar. Depresyonun ve obsesif-kompulsif hastalığın tedavisi için kullanılır.

Başlangıçta ağızdan günde 50 mg tek doz şeklinde sabah veya akşam yemek sırasında verilir. Günlük doz, alınan yanıta göre haftalık artmalarla 200 mg'a kadar çıkarılabilir. İştahı azalttığı için ve alkole olan özlemi düşürdüğü için obezite ve alkolizm tedavisinde de denenebilir. En sık görülen yan tesirleri bulantı, diyare veya feçesin yumuşaması ve dispepsidir. Trisiklik antidepresanlardan farklı olarak, sedasyon, antikolinerjik ve kardiyotoksik etki genellikle yapmaz veya hafif yapar. Erkeklerde ejakülasyon bozukluğu yapabilir. Gebelerde kullanılmamalıdır. Çocuklarda kullanılmaz.

Diğer antidepresanlar için olduğu gibi, MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılması tavsiye edilmez. Sertralini kes-

tikten en az 4 yarılanma ömrü (7-10 gün) sonra MAO inhibitörü verilebilir. MAO inhibitörleri (selektif olanlar dahil) ile sertralinin etkileşmesine bağlı özel bir klinik durum **serotonin sendromu**'dur. Bu sendrom serotonin'in sinaptik yıkılmasının ve geri-alımının birlikte inhibisyonu sonucu sinapslarda aşırı serotonin birikmesine ve aşırı serotonerjik etkinlik oluşmasına bağlıdır. Başlıca belirtileri hipomani ve konfüzyon gibi mental bozukluklar, ajitasyon, myoklonus, hiperrefleksi aşırı terleme, tremor, üşüme, diyare ve motor koordinasyon bozukluğudur. Benzer bir durum, deney hayvanlarına MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte diğer SSRİ'ler veya görece selektif serotonin geri-alım inhibitörü klomipramin ya da serotonin öncülü (prekürsörü) triptofan verildiğinde de oluşur.

Paroksetin: Yapıca fluoksetine benzeyen bir selektif serotonin geri-alım inhibitörüdür. Eliminasyon yarılanma ömrü, diğer SSRİ ilaçlarınkinden kısadır (ortalama 21 saat). Depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk ve sosyal fobiden başka, posttravmatik stres bozukluğu ve jeneralize anksiyete bozukluğu için de onaylanmıştır. Başlangıç dozu günde ağızdan 20 mg'dır; günlük doz günde 50 mg'a kadar artırılabilir. Antikolinerjik etkinliği diğer SSRİ'lere göre yüksektir. Ekstrapiramidal belirtilere (akut orofasiyal distoni gibi) neden olabilir. Kesilme sendromu bu ilaçla, diğer SSRİ'lere göre daha sık olur. CYP2D6 enzimini oldukça güçlü inhibe eder; bu enzimle yıkılan ilaçların (bkz. 5. Konu) toksititesini artırabilir.

Fluvoksamin: Diğer SSRİ ilaçlar gibi sedatif etkisi, antimuskarinik etkileri ve kardiyotoksisitesi zayıf olan bir antidepresandır. Majör depresyon ve obsesif kompülsif bozukluk tedavisinde kullanılır. Başlangıç dozu günde 100 mg'dır ve tek dozda verilir. Alınan yanıta göre günde 300 mg'a kadar artırılır. Kafein ve teofilini yıkan CYP1A2 enziminin en güçlü inhibitörüdür; birlikte alındığında kafeinin eliminasyon yarılanma ömrünü 6 kat artırır. Teofilin veya aminofilin ile birlikte kullanılmamalıdır. CYP3A4 enzimini de inhibe ettiğinden onun tarafından büyük ölçüde yıkılan terfenadin gibi görece toksik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Sitalopram: Genel nitelikleri diğer SSRİ ilaçlara benzer. %50 oranlarında R- (-)-sitalopram ve S-(+)-sitalopram'dan oluşan karışım şeklindedir ve yalnızca S-(+) enantiomeri farmakolojik etkinlik gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü 33 saat kadardır. CYP3A4 ve CYP2C19 enzimleri tarafından demetilasyon, deaminasyon ve oksidasyon ile aktif ve inaktif metabolitlere dönüştürülür. Selektif serotonin geri-alım inhibitörüdür. Depresyondan başka, panik bozuklukta da etkilidir. İlk indikasyonda tedaviye ağızdan günde 20 mg'lık, ikincisinde 10 mg'lık tek dozla başlanır. Günde 60 mg'a kadar doz giderek artırılabilir. Çarpıntı, taşikardi, öksürük, esneme, postüral hipotansiyon, konfüzyon bellek bozukluğu, anormal rüya görme ve işeme bozukluğu yapabilir.

Essitalopram: Sitalopramın saf S-(+) izomeridir, % 56 dolayında plazma proteinlerine bağlanır ve eliminasyon yarılanma ömrü 30 saat kadardır. Metabolizması ve etki mekanizması ve yan etkileri sitalopram gibidir. Sitalopramın önerildiği tabloların tedavisinde günde 5-20 mg kullanılır. Yan tesirleri de sitalopramınkilere benzer.

SSRİ-benzeri ilaçlar

Mirtazapin: Mianserin'in piridin analogudur. Merkezi noradrenerjik ve serotonerjik sinir uçlarındaki presinaptik α_2 reseptörleri ve postsinaptik serotonin 5-HT_2 ve 5-HT_3 reseptörlerini bloke ederek, beyinde noradrenerjik ve serotonerjik uçlardan nörotransmiter salıverilmesini artırır; antidepresan etkisinin bu şekilde oluşan indirekt serotonerjik ve noradrenerjik etkinlik artmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Mirtazapin ayrıca güçlü H_1 reseptör antagonisti özelliğe de sahiptir ve bu özelliği belirgin sedatif etkisinin nedeni sayılmıştır. Orta derecede periferik α1 adrenerjik antagonist etki de gösterir. Antidepresan etkisi 2-3 haftalık uygulamadan sonra belirginleşir. Karaciğerde öncelikle CYP2D6 enzimi ve ayrıca CYP3A4 ve CYP1A2 enzimleri tarafından oksidasyonla yavaş olarak metabolize edilir. Aktif metaboliti yoktur. Eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (20-40 saat kadardır). Başlangıçta ağızdan 15 mg günde tek doz (gece yatarken) verilir. Doz günde 45 mg'a kadar artırılabilir. Sedatif ve anksiyolitik etki de yapar. Sedatif etkisine tolerans gelişebilmektedir. Seyrek de olsa, reversibl lökopeni ve agranülositoz yapabildiği bildirilmiştir. İştah artmasına ve kilo almaya neden olabilir.

Venlafaksin: Feniletilamin türevi bir antidepresandır. Klinik öncesi değenlendirmelerine göre, venlafaksin ve metaboliti O-desmetilvenlafaksin (ODV) beyin sinapslarında noradrenalin ve serotonin geri-alımını inhibe eder. Antikolinerjik ve kardiyotoksik yan tesirleri trisiklik ilaçlarınkine göre daha düşüktür. Sedatif etkisi oldukça belirgindir; dikkat ve beceri isteyen işleri (araba sürmek dahil) olumsuz etkileyebilir. Venlafaksin ve ODV plazma proteinlerine daha düşük (%27-%30) oranlarda bağlanır. Ağızdan alındıktan sonra, tama yakın sindirim kanalından emilmekle birlikte, presistemik olarak büyük oranda ODV'ye dönüşmekte ve sistemik dolaşıma geçmektedir. Karaciğerde, ağırlıklı olarak CYP2D6 ve kısmen CYP3A4 enzimleri tarafından metabolize edilir. Kendi eliminasyon yarılanma ömrü 3-5 saat, aktif desmetil metabolitlerininki 10-11 saattir. Tek dozu alındıktan 48 saat sonra idrarda % 5 kadarı değişmeden, gerikalını ve konjuge ve konjuge olmamış ODV metaboliti ve inaktif metabolitleri şeklinde çıkarılır. Günlük dozu, başlangıçta ağızdan 75 mg'dır. İki veya üç keze bölünerek verilir; alınan yanıta göre günde 375 mg'a kadar çıkartılabilir. Antidepresan etkinliğinin, trisiklik ilaçlarınkine göre daha çabuk başladığı görülmüştür. Major depresyondan başka anksiyete bozukluklarında da kullanılır. En sık görülen yan tesiri bulantı, somnolans ve baş dönmesidir. Diğer ilaçların çoğundan farklı olarak, yüksek dozda kan basıncını yükseltebilir. Ejekülasyon bozukluğu ve impotans yapabilir. Venlafaksin'in major aktif metaboliti, **desvenlafaksin** de ayrı bir antidepresan ilaç olarak geliştirilmiştir. Farmakolojik ve klinik özellikleri venlafaksin gibidir.

Reboksetin: Selektif noradrenalin geri-alım inhibitörüdür (SNRİ). Antikolinerjik (atropin-benzeri) etkinliği diğer geri-alım blokörü ilaçlara göre daha belirgindir. Plazmada % 98 oranında proteinlere bağlı olarak bulunan ilaç, ağırlıklı olalarak karaciğerde CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilmektedir ve eliminasyon yarılanma ömrü 12 saat kadardır. Majör depresyon tedavisinde başlangıçta günde 2 kez 4 mg verilir; 3-4 hafta sonra günlük

doz 10-12 mg'a yükseltilir. Uykusuzluk, terleme, postüral hipotansiyon, ayrıca taşikardi, ağız kuruluğu, konstipasyon, idrar retansiyonu gibi atropin-benzeri yan tesirlere neden olur. Yaşlılarda diüretiklerle birlikte kullanıldığında hipopotasemi yapabilir.

Atomoksetin: Yapıca reboksetine benzer. Selektif presinaptik noradrenalin geri-alım inhibitörüdür. Ağızdan alındıktan sonra biyoyararlanımı % 63 - % 94 arasında değişmekte ve % 98 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Metabolizması özellikle CYP 2D6 izoenzimine bağlıdır ve farklı metabolizma hızlarına sahip bireyler bildirilmiştir. Bu nedenle eliminasyon yarılanma ömrü normalde 5 saat kadarken yavaş metabolize edenlerde 24 saate uzamaktadır. Çocuk ve ergenlerde antidepresan olarak değil, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğunun tedavisinde kullanılmaktadır. Çocuklarda tedeviye genellikle 0.5 mg/kg günlük dozda başlanmakta ve en az on günlük aralarla 0.3 mg/kg artırılarak, tolere edildiğinde günlük doz 1.4 mg/kg kadar çıkılmaktadır. İlaç günde tek doz ya da birkaç doza bölünüp verilebilir. Erişkinlerde tedaviye ilk 10 gün, günde 40 mg dozunda başlanır, yanıta göre günde 80 mg'lık idame dozuna kadar artırılır. Atropin-benzeri yan tesirler, iştahsızlık, dispepsi, hipotansiyon ve uykusuzluk yapabilmektedir.

Milnasipran: Venlafaksin gibi selektif serotonin ve noradrenalin geri-alım inhibitörü'dür. Ancak, noradrenalin geri-alımını 3 kat daha fazla inhibe ettiği bildirilmiştir. Postsinaptik dopaminerjik, muskarinik ve histaminik reseptörlere anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Antidepresan etkililiğinin trisiklik antidepresanlarınki kadar fazla olduğu ve SSRİ'ler kadar güvenli olduğu ileri sürülmüştür. Sindirim sisteminden % 85 oranında emilmekte ve ilk 2 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna erişmektedir. CYP enzim sistemi ile ilişkisi yoktur. Kısmen inaktif glüküronat konjügatı ve kısmen de değişmemiş şekliyle idrarla atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 8 saat kadardır. Depresyon tedavisinde ağızdan günde 2 kez 50 mg dozunda kullanılır. Ayrıca, fibromiyalji gibi kronik ağrılarda ve çocukların dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğunda da önerilmektedir. Etkisi, diğer SSRİ'ler gibi, tedavinin 2.-3. haftasında başlar. Böbrek yetmezliği olanlarda dozu azaltılmalıdır. Başlıca yan tesirleri baş dönmesi, dizüri, sıcak basması ve aşırı terlemedir. Cinsel fonksiyona olumsuz etkisi belirgin değildir. Serotonin sendromuna, kan basıncı değişikliklerine, taşikardiye ve manik eksitasyona neden olabilir.

Duloksetin: Tiofenpropanamin türevi, serotonin ve noradrenalin geri-alım inhibitörüdür. Major depresyonun ve genel anksiyete bozukluğunun tedavisinin yanı sıra, stres üriner inkontinansının, diabetik nöropatik ve fibromiyaljik ağrıların tedavisi için de kullanılmaktadır. Ağızdan biyoyararlanımı düşüktür (ortalama % 50) ve % 95 oranında kan proteinlerine bağlanır. CYP2D6 ve CYP1A2 izoenzimlerin tarafından metabolize edilerek, hemen tümüyle inaktif metabolitler şeklinde ve çoğu idrarla atılır; eliminasyon yarılanma ömrü 12 saat dolayındadır. Major depresyon ve jeneralize anksiyete bozukluğunda 40 mg - 120 mg günlük dozlarda kullanılır. Ayrıca diyabetik nöropati ve stresle ilişkili mesane inkontinensinde de yararlıdır. Başlıca yan etkileri arasında bulantı, uykusuzluk, baş ağrısı, sersemlik ve ağız kuruluğu gelmektedir. Kullananlarda karaciğer enzimlerinin yükselmesi yapabilmektedir ve ilaca bağlı fulminan akut hepatit gelişen olgu bildirilmiştir.

St. John'wort (Hypericum perforatum, binbirdelik otu) bitkisi ekstresi: Depresyon tedavisine yeni girmiş, klinik etkililiği yüksek olmayan bitkisel bir ilaçtır. Bazı ülkelerde tezgah-üstü reçetesiz ilaç statüsündedir. Ekstrenin etkin madde (hiperisin, hiperforin vd.) içeriği, preparatları arasında değişebilir. Hafif depresyon olgularının tedavisinde kullanılabilir. Bazı ilaçların metabolizmasında rol oynayan CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerini indükliyerek farmakokinetik etkileşmelere yol açabilir (bkz. 11. Konu). Ayrıca, MAO inhibitörleri, SSRİ'leri ve 5-HT_1 agonistleri gibi ilaçlarla birlikte kullanılması merkezi serotonin sendromuna yol açabilmektedir.

3. MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

Monoamin oksidaz çeşitli izoenzimler şeklinde bulunan mitokondriyel bir enzimdir. Vücutta başlıca iki yerde görece yoğun bulunur. (i) Noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sinir uçları; (ii) Karaciğer, akciğerler ve barsak çeperi. Sinir uçlarındaki MAO enzimi, aynı yerdeki nöromediyatör veziküllerinden sitoplazmaya sızan veya salıverici ilaçlar tarafından açığa çıkarılan nöromediyatör moleküllerinin bir kısmını sitoplazmadan geçerken oksidatif deaminasyonla inaktive eder; bu inaktivasyondan kurtulan moleküller sitoplazma membranını geçip sinaps aralığına erişebilirler. Enzim, geri-alım (re-uptake) sonucu sinaps aralığından sitoplazmaya giren nöromediyatör moleküllerini de yıkar ve veziküllere girebilen miktarlarını azaltır.

Monoamin oksidaz inhibitörleri, beyinde noradrenalin, dopamin, serotonin ve adrenalin düzeyini yükseltirler ve bu nöromediyatörlerin etkinliğini artırırlar. 5-Hidroksitriptofan (5-HTF) ve L-DOPA gibi monoamin öncülleri, dışardan verildiklerinde, beyinde kendilerine uyan monoaminlerin (5-HTF'den oluşan serotonin ile L-DOPA'dan oluşan dopamin ve noradrenalin'in) düzeyini normal durumda pek yükseltmedikleri halde, MAO inhibitörleri ile birlikte verildiklerinde beyinde amin düzeyini fazla artırırlar. Bu ilaçların antidepresan etkilerinin beyinde hangi aminin düzeyinin artmasına bağlı olduğu kesinlikle bilinmez. Ancak bu konunun başlangıcında belirtilen varsayımlara göre söz konusu etkinin oluşumunda noradrenalin ve/veya serotonin birikmesinin ön planda rol oynaması olasılığı vardır.

MAO'nun en az iki tipinin olduğu saptanmış ve bunlara **MAO A** ve **MAO B** adı verilmiştir. Bu iki tipin çeşitli substratlar üzerindeki etkinlikleri, belirli bazı inhibitörlere karşı duyarlıkları ve yerleşimleri farklıdır. İnsanda **MAO A** substrat olarak, **serotonin ve noradrenaline** daha fazla afinite gösterir; bunları hızlı bir şekilde parçalar ve **moklobemid** ve **klorjilin** tarafından selektif bir şekilde inhibe edilir. **MAO B** ise daha çok, feniletilamin ve benzilamin gibi polar-olmayan (yani aromatik halkasında hidroksil olmayan) aromatik aminleri yıkar; MAO B **selejilin** tarafından selektif bir şekilde inhibe edilir.Dopamin ve tiramin'i MAO A da, MAO B de yaklaşık aynı hızda yıkar.

Periferde üç "savunma hattı" üzerinde yani barsak mukozası, karaciğer ve akciğerlerde yerleşmiş olan MAO ile, vücuda giren tiramin ve benzeri feniletilaminler gibi

sempatomimetik doğal maddelerin arteriyel dolaşıma girmeden önce büyük ölçüde inaktive edilmesi sağlanır. MAO inhibitörü ilaç almamış kişilerde barsaktan absorbe edilen **tiramin'in % 99'u sistemik dolaşıma girmeden yıkılır.** Bu nedenle tiraminden zengin peynir ve benzeri fermantasyona uğramış besinleri yedikleri zaman bu kişilerde **peynir reaksiyonu** denilen hipertansif kriz ve onun fatal olabilen sonuçları meydana gelmez. Yukarıda tanımlanan üç savunma hattındaki MAO tiplerinin farklı olması nedeniyle; sadece MAO A'yı veya sadece MAO B'yi inhibe eden selektif bir MAO inhibitörü alanlarda peynir reaksiyonu olasılığı ve şiddeti önemli ölçüde azalır. Çünkü bir savunma hattında enzimin inhibe edilmiş olması bundan kaçan tiramin'in diğer yerde yıkılmasını engellemez. Oysaki klasik selektif-olmayan MAO inhibitörü ilaç alanlarda her iki MAO tipinin de inhibe edilmiş olması ve inhibisyonun geri-dönüşsüz (irreversibl) nitelikte olması, peynir reaksiyonunun klasik ilaçlar için önemli bir sorun ve sakınca olmasına yol açar. Klasik ilaçlar MAO'ya ilave olarak ilaçları yıkan diğer bazı enzimleri de inhibe ettiklerinden ciddi ilaç etkileşmelerine de neden olabilirler.

Sınıflandırma

Antidepresan olarak kullanılan MAO inhibitörleri iki gruba ayrılırlar.

1. Selektif MAO A inhibitörleri: Halen bu gruptan kullanılan yalnızca moklobemid'dir. Bir benzamid türevidir. Enzimi geri-dönüşlü (reversibl) bir şekilde bloke eder.

2. Selektif-olmayan geri-dönüşsüz MAO inhibitörleri: MAO 'nun hem A ve hem de B tipini geri-dönüşsüz bir şekilde bloke ederler. MAO'yu inhibe etmelerine bağlı istenmeyen ilaç etkileşmelerinden başka, diğer birçok enzimi inhibe ettiklerinden, daha birçok ilacın metabolizmasını yavaşlatıp onların etkinliğini toksisite düzeyine çıkarabilirler. Oral ve i.v. tiramini önemli ölçüde potansiyalize ederler. Peynir reaksiyonu yapma olasılıklarının fazla olması, önemli bir sakıncadır. Bu nedenle günümüzde sık kullanılan ilaçlar değildirler. Yan etkilerinin fazlalığı ve yeni geliştirilen SSRİ ve diğer antidepresanlar karşısında uygulanmaları çok azalmış bu gruptaki ilaçların genel farmakolojik özellikleri için kitabın 11. Baskısına başvurulabilir.

Moklobemid: Sindirim yolundan hızlı emilir. Kullanıma başlandıktan bir hafta sonra biyoyararlanımı % 60'tan % 80 ve üzerine ulaşır. Eliminasyon yarılanma ömrü 2 - 4 saat kadar olmakla birlikte, etkisi 16 saat kadar sürer. Alınan ilacın hemen tümü karaciğerde CYP 2C19 ve CYP2D6 izoenzimleri tarafından metabolize olmaktadır. MAO A'yı MAO B'ye göre yaklaşık 10 kat daha güçlü şekilde inhibe etmektedir. Bazı metabolitleri de MAO'yu inhibe ederler. Antidepresan etkisi 10 günlük uygulanmasından sonra ortaya çıkar ve bu süre trisiklik antidepresanlar ve benzerlerinin uygulanmalarındakinden (yaklaşık 2 - 3 hafta) daha kısadır. Ağızdan alınan tiramini yaklaşık 4 - 7 kez potansiyalize etmektedir; fakat, bu oran klasik MAO inhibitörleri ile olana göre çok düşüktür. Moklobemid alanlarda beligin kan basıncı yükselmesi (30 mmHg) meydana gelmesi için en az 150 mg tiramin alınması gerektiği kestirilmiştir. Bir yemekte bu kadar tiramin içeren peynir ya da benzeri tiraminden zengin besin yemek olağan-dışıdır. Tiraminli besinlerle etkileşme olasılığını azaltmak için moklobemid dozunun yemek başında ya da sırasında değil, yemekten sonra verilmesi önerilir. Karaciğer bozukluğu olanlarda dozunun azaltılması gerekir. Meperidin veya dekstrometorfan ile birlikte kullanılmasında ölümcül olabilen ciddi toksik etkileşmeye neden olur. Ayrıca, CYP2D6 enzim inhibisyonu yaptığından SSRİ ilaçlarla ya da klomipramin ile birlikte kullanıldığında serotonerjik sendroma yol açabilmektedir.

Atipik belirtiler gösteren majör depresyonluların ve özellikle sosyal fobinin tedavisinde kullanılır. Birinci indikasyonda tedaviye günde 150-300 mg ile başlanır. Bu doz 2 veya 3'e bölünerek yemekten sonra verilir. İdame dozu günde 150-600 mg'dır. İkinci indikasyonda başlangıçta günde 2 kez 150 mg verilir ve 4 gün sonra günde 2 kez 300 mg'a çıkılır. On iki hafta sonunda yanıt alınamamışsa tedavi kesilir. Bipolar hastalıkta kullanılmamalıdır, mani nöbetlerini tetikler. Uyku bozukluğu, mide-barsak bozukluğu, konfüzyon, sersemlik, huzursuzluk, ajitasyon, görme bozukluğu ve galaktore yapabilir. Trisiklik ve diğer antidepresanlar gibi hiponatremi oluşturabilir. Trisiklik antidepresanlarla ve SSRİ'ler ile birlikte kullanılmamalıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü kısa olduğu ve MAO'yu geri-dönüşlü inhibe ettiği için moklobemid kesildiğinde trisiklik ilaçlara beklemeden başlanabilir.. Trisiklik antidepresan ve SSRİ'ler ile tedavi edilenlerde bu ilaçlar kesildiğinde, moklobemide en az 1 haftalık aradan sonra başlanmalıdır; ancak bekleme süresi paroksetin ve sertralinden sonra 2 hafta ve fluoksetinden sonra 5 haftadır Kesilen ilaç geri-dönüşsüz bir MAOİ ise, bekleme süresi en az 1 haftadır.

4. LİTYUM VE DİĞER DUYGUDURUM DENGELEYİCİ İLAÇLAR

Bu grupta lityum tuzları, karbamazepin ve lamotrijin yer alır.

Lityum

Lityum karbonat ve sitrat bipolar hastalığın (manik-depresif hastalığın) özellikle manik ve bazen de depresif epizodlarının önlenmesi ve tedavisi için kullanılır. Antimanik etkinliği, antidepresan etkinliğine göre daha belirgindir. Bipolar hastalığın tedavisinde en tercih edilen ilaçtır. Ayrıca ünipolar depresyonda depresyon nüksüne karşı profilaksi için kullanılır. Hem manik epizodun hem de depresif epizodun nükslerini önlemekte etkili olduğu için **duygudurum dengeleyici** olarak nitelendirilir. Ünipolar hastalıkta, ayrıca antidepresan ilaçların etkisi yetersizse onu artırmak için kullanılır. Diğer tür psikozlara karşı etkili değildir.

Çeşitli klinik incelemelerde bipolar hastalıkta lityuma yanıt verme ve dayanabilme oranı % 60-80 arasında bulunmuştur. Nöroleptiklerle yapılan tedavi de aynı oranda iyileşme yapar; fazla hiperaktif veya atipik maniklerde nöroleptikler lityuma tercih edilirler. Uygulama devam ettiği sürece rekurrent manik nöbetler önlenir; lityum kesilince üç gün sonra terapötik tesir kaybolur. İlacın sedatif veya uyuşukluk yapıcı bir etkisi yoktur. Dozu stabilize edildikten sonra hasta günlük işlerini yapmaya başlayabilir. Bipo-

lar hastalığın depresif epizoduna karşı profilaktik etkisi, manik epizoda karşı olduğundan biraz daha düşüktür.

Lityumun hem maniyi hem de depresyonu önleyebilmesi dengeleyici bir etki olmakla beraber paradoks bir olay gibi gözükür. Bazı araştırıcılara göre mani ve depresyon klinik ve nörokimyasal bakımdan birbirine zıt olan ve birbirini reddeden durumlar değil, fakat temelde ortak yönleri bulunan ve birlikte oluşabilen ruhsal durumlardır.

Etki mekanizması: Lityumun antimanik ve duygudurumu stabilize edici veya dengeleyici etkinliğinin mekanizması tam olarak bilinmediğinden bu konuda aşağıdaki varsayımlar ileri sürülmüştür: **(i) Nöronlarda inozitol fosfatların defosforilasyonunu yapan fosfatazlarm inhibisyonu sonucu nöron membranında fosfoinozitid rejenerasyonunun bozulması:** Nöron membranındaki belirli G proteini türleri ile kenetli nörotransmiter reseptörleri (serotonin 5-HT_2, bazı muskarinik ve bazı α-adrenerjik reseptör alt-tipleri gibi) aktive edildiği zaman fosfoinozitid yolağı üzerinden nöronları etkilerler, şöyle ki reseptör-G proteini kompleksi membranal bir enzim olan fosfolipaz C (FLC)'yi aktive eder. Bu enzim de fosfoinozitidi (fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat, $PİP_2$) hidroliz ederek iki tane ikinci ulak oluşturur (diasilgliserol [DAG] ve inozitol 1,4,5-trifosfat [$İP_3$]). Bu sinyalleme sisteminin işlevini sürdürebilmesi için $İP_3$'ün her basamakta bir fosfat molekülü kaybetmek suretiyle fosfatazlar tarafından $İP_2$ inozitol difosfat ve $İP_1$ (inozitol monofosfat) üzerinden inozitole yıkılması gerekir. Çünkü reseptör stimülasyonu sonucu FLC tarafından yıkılan $PİP_2$'nin yeniden sentezi (rejenerasyonu) için serbest inozitol oluşmasına gerek vardır. Lityum, fosfatazları inhibe ettiği için $PİP_2$ rejenere olamaz ve bu yolak üzerinden nöronları uyaran serotonin, noradrenalin ve dopaminin etkinliği ortadan kalkar. İnozitol dolaşan kanda varsa da kan-beyin engelini aşamadığı için beyne giremez. Nöronlarda glukoz-6-fosfattan bir miktar inozitol sentez edilebilir, fakat liytum bu olayı da bloke eder. Sözü edilen etki mekanizması, lityum ile üzerinde en fazla araştırma yapılmış olan mekanizmadır. Bir varsayıma göre, bipolar hastalıkta duygudurum düzeyindeki aşırı dalgalanmalardan nöron membranında G proteini aracılığı ile fosfolipaz C (fosfoinozitidaz) ile kenetlenen yukarıda sayılan reseptörlerin hiperaktifliği sorumludur. Bu kısımda açıklanan lityum etkileri bu hiperreaktifliği tamponlayıcı niteliktedir. **(ii) Nöronlarda elektrokimyasal gradientin lityum tarafından olumsuz etkilenmesi sonucu eksitabilitenin bozulması:** Lityum iyonu fizikokimyasal davranışı bakımından Na^+ ve K^+'a benzer. Bu nedenle Na^+ kanallarında Na^+'un yerine geçerek ve K^+ kanallarını bloke ederek bu kanalların optimal çalışması için gerekli olan hücrenin içi ve dışı arasındaki elektrokimyasal gradienti bozarak nöronların eksitabilitesini değiştirebilir. Sonuçta, aşırı ateşleme (firing) yapan nöronların deşarj frekansını lityum azaltır. Bazı antiepileptik ilaçların etki mekanizmasında da bu temel olay rol oynar. Karbamazepin ve sodyum valproat gibi belirli antiepileptik ilaçların da lityum gibi duygudurumu stabilize-edici klinik etkinlik göstermesi ve varsayıma uygun düşer. **(iii) Dopaminerjik fonksiyonun azaltılması:** Manide, beyinde limbik sistemde dopaminerjik etkinliğin arttığı ileri sürülmüştür. Bu sav, dopaminerjik agonistlerin mani yapmaları ve nöroleptiklerin maniyi düzeltmeleri gözlemine uygun düşer. Deney hayvanlarında lityum uygulanmasının beyinde dopaminerjik aşırımda belirgin derecede azalma yaptığı ve dopaminerjik sinapslarda olası bir aşırı etkinliği böylece frenlediği ileri sürülmüştür. Lityumun bu etkiyi, dopamin sentez, depolanma, salıverilme ve geri-alımını bozarak yaptığı bildirilmiştir. Noradrenerjik sinapslarda da benzer bir etkinlik gösterebilir. Lityumun dopaminerjik fonksiyonu azaltmasında dopaminerjik sistemle ilişkili GABAerjik sinapslarda impuls aşırımını artırması rol oynayabilir; antiepileptik nitelikteki antimanik ilaçlar olan karbamazepin ve valproatın dopaminerjik fonksiyonu bu şekilde azalttıkları sanılmaktadır. **(iv) Serotonerjik fonksiyonun artırılması:** Depresif bozukluğu olan hastaların bir bölümünde, beyinde serotonerjik fonksiyonlarda net bir azalma saptanmıştır. Lityum uygulanmasının deney hayvanlarında beyindeki serotonerjik presinaptik nöron uçlarında serotonin sentez ve turnoverini artırdığı gösterilmiştir; lityum bu etkiyi özellikle hipokampusta, yüksek afiniteli triptofan (serotonin öncülü) geri-alımını artırarak yapar. İnsanda BOS'ta serotonin metabolitlerinin düzeyini artırdığı bulunmuştur. Ancak, lityumun, klasik antidepresan ilaçların çoğu gibi, serotonin 5-HT_2 reseptörlerinin fonksiyonunu azalttığı da gösterilmiştir. Buna karşılık raphe-limbik serotonerjik yolağın, limbik sistem nöronlarında 5-HT_{1A} reseptörleri aracılığı ile meydana getirdiği elektrofizyolojik ve davranışsal yanıtları artırır. Ayrıca lityum uygulanması MAO inhibitörleri ve SSRİ'ler dahil antidepresan ilaçların terapötik etkinliğini artırır. **(v) Beta-adrenerjik reseptörler ve alfa-2 adrenerjik reseptörler ile ilişkili inhibitör etkileri:** Lityum beta-reseptörler üzerinde belirgin bir etki yapmaz, fakat bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu G proteini aracılığı ile adenilat siklazın stimülasyonunu inhibe eder. Ayrıca, diğer antidepresanların çoğu gibi alfa-2 reseptörlerde "down-regulation" yapar. **(vi) Glikojen sentaz kinaz-3β (GSK-3β) enzimi inhibisyonu:** Yakın yıllarda hücre kültürü ortamında lityum iyonunun doğrudan etki ile güçlü bir GSK-3β enzimi inhibitörü olduğu bildirilmiştir. Ancak, klinikte kullanılan dozlarında GSK-3β'ün fosforilasyonunu artırmaktadır. Bu enzim birçok organizmada sirkadien ritmlerin ayarlanmasında görev almıştır. Deney koşullarında GSK-3β'nın, biyolojik sirkadien saatin negatif bir bileşeni olan bir nükleer reseptör Rev-erbα'nın fosforilasyonuna ve sonuçta stabilize olmasına yol açtığı gösterilmiştir. Lityum uygulanması hücrede Rev-erbα proteininin hızlı proteazomal parçalanması ile biyolojik saat geni Bmal1'i aktive etmektedir. Periferik biyolojik saat stabilitesinde ve lityum tedavisinde Rev-erbα protein stabilitesini kontrol etmenin kritik bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür (Yin L. ve diğ. 2006).

Farmakokinetiği: Lityumun gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu hızlı ve hemen hemen tamdır. Doruk plazma düzeyine 1-2 saat içinde erişir. Ancak beyindeki doruk düzeyine 24 saatlik bir gecikme ile ulaşır. Bu nedenle aşırı dozda lityumun nörotoksik etkileri gecikmeli olarak ortaya çıkar. BOS'taki konsantrasyonu plazmadakinin % 40'ı kadardır. Lityum plazma proteinlerine bağlanmaz. Önce ekstraselüler sıvıya, sonra intraselüler sıvıya dağılır. Beyindeki konsantrasyonu plazmadakine aşağı yukarı eşittir. Böbrekte ve tiroidde plazmadakinden 2-4 kat daha yüksek konsantrasyonda bulunur.

Lityumun eliminasyonu, esas olarak sadece böbreklerden ve glomerüler filtrasyon suretiyle olur. İtrah hızı, glomerüler filtrasyon hızına (GFH'ye) bağımlıdır. Tubulus hücreleri lityuma Na^+ imiş gibi davranır. Filtrasyona uğrayan lityumun, sodyum ve su için olduğu gibi, %75-80'i proksimal tubulusta reabsorbe edilir. Burada lityum, reabsorpsiyon için Na+ ile yarışmaya girer. Eliminasyon yarılanma ömrü böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda 8-45 (ortalama 24) saat kadardır; bundan dolayı tekrarlanan dozlarda lityum uygulamaya başlandıktan sonra plazmada kararlı durum (plato) düzeyine erişilmesi 5-6 günlük uygulamadan sonra olur. Bu nedenle kan düzeyi ölçümü için tedaviye başladıktan veya dozu değiştirdikten sonra kan örneği alınması, bu kadar bir süre geçmeden yapılmamalıdır.

Glomerüler filtrasyon hızında azalma yapan yaşlılık ve böbrek hastalıkları, lityumun renal klirensini azaltır; bu durumlarda doz ayarlanmazsa plazma lityum düzeyi toksik sınıra çıkabilir. Sodyumun proksimal tübülden reabsorbsiyonunu artıran dehidratasyon, sodyum alımında azalma ve böbrek-dışı yollardan sodyum kaybı gibi durumlar da lityumun renal klerensini azaltır ve intoksikasyonu kolaylaştırır. Buna karşılık gebelikte glomerüler filtrasyon hızı arttığı için belirli bir dozda verilen lityumun plazma düzeyi azalmıştır.

Dehidratasyon halinde glomerüler filtrasyon hızının azalması da lityumun vücutta birikmesine yol açar. Bundan dolayı aşırı terleme, diyare ve kusma gibi dehidratasyona yol açan durumlarda lityum dozu azaltılmalıdır. Tiazidler ve benzeri diüretik ilaçlar lityumun eliminasyonunu kısa süreli verildiklerinde artırırlar, fakat uzun süredir veriliyorlarsa aksine, yavaşlatırlar (bkz. 48. Konu) ve lityum zehirlenmesine yol açabilirler. Tiazidler lityumun yaptığı aşırı poliyüriyi azaltırlar; bu amaçla kullanılabilirler.

Kullanılışı: Lityum esas olarak maninin ve bipolar hastalığın (manik-depresif hastalığın) tedavi ve profilaksisinde kullanılır. Bu indikasyonda en tercih edilen ilaçtır ve tek başına yeterince etkilidir; ancak maninin akut döneminde aşağıda açıklandığı gibi bir nöroleptikle (örneğin haloperidol gibi) birlikte kullanılır. Terapötik etkinliği hemen değil, **1-2 haftalık latent süreden sonra** ortaya çıkar ve ilaca başladıktan 3-4 hafta sonra belirgin düzeye erişir. Bipolar bozukluğu olanların %70-80'inde yeterli bir düzelme yapar ve nüksleri önler. Maninin **klasik belirtilerini gösteren hastalarda**; psikotik, disforik veya karma belirtiler gösteren veya belirtileri hızlı flüktüasyon yapan hastalardakinden daha fazla etkilidir. Manik dönemdeki hastalar fazla ajite ise veya şiddet eğilimi gösteriyorlarsa, başlangıçta birkaç hafta lityumun nöroleptik bir ilaçla veya bir benzodiazepin ile birlikte verilmesi gerekir. Depresyon dönemi egemen olan bipolar hastalıkta lityum tedavisi, depresyon epizodlarını önlemede klasik antidepresan ilaçlar kadar etkilidir; ayrıca bu durumda lityum ile tedaviye başlama, klasik antidepresanlara bağlı manik reaksiyon riskini ortadan kaldırır. Bipolar depresyonda lityuma ilave olarak, klasik antidepresanları (trisiklik antidepresanları, selektif serotonin geri-alım inhibitörlerini, benzerlerini veya MAO inhibitörlerini) kullanmak da gerekebilir.

Ünipolar depresyonda (depresif hastalıkta) tedavi ve nükslere karşı profilaksi için kullanılabilir ancak primer ilaç olarak genellikle kullanılmaz. Bu durumda primer ilaç olarak kullanılan klasik antidepresanların etkinliğini artırmak için kullanılır; buna **artırma** ("augmentation") **tedavisi** denilir. Ünipolar depresyonda tek başına lityum ile tedaviye başlanılması; hastaların %30-40'ında yeterince düzelme sağlar ve nüksleri önleyebilir. Bu oran, adı geçen indikasyonda klasik antidepresanlarla yapılan uygulamadaki başarı oranına veya bipolar bozuklukta lityum uygulamasının başarı oranına göre düşüktür. Ünipolar depresyonlu hastalar klasik antidepresanlara yanıt vermiyorlarsa (refrakter hastalar), onlara lityumun eklenmesi refrakterliği kırabilir. Ünipolar depresyonda, klasik antidepresanlar herhangi bir nedenle kontraindike ise, o zaman onlar yerine tek başına lityum kullanılabilir.

Bipolar hastalıkta başlangıç dozu tedavi için günde 2 kez 450-675 mg (yaşlılarda 225 mg)'dır. Profilaksi için başlangıç dozu günde 2 kez 450 mg (yaşlılarda 225 mg)'dir. 4-7 günlük uygulamadan sonra kan örneği son dozdan 12 saat sonra alınarak serumda lityum düzeyi ölçülür. Doz, serum lityum konsantrasyonu 0.4-1 mmol/litre olacak şekilde ayarlanarak tedavi sürdürülür. Terapötik indeksinin dar oluşu nedeniyle ve aynı dozda alanlarda çeşitli faktörlere bağlı olarak plazma düzeyinin bireylerarası oldukça fazla farklılık gösterebilmesi nedeniyle, dozlamın serum lityum düzeyini periyodik olarak ölçmek suretiyle izlenmesi esastır. Serum lityum düzeyi ölçümü, düzey 4 hafta boyunca sabit kalana kadar haftada bir, daha sonra 3 ayda bir yapılır. Hastanın durumu uzun süre stabilse lityum ölçümleri 6-12 ayda bir yapılabilir. Bazı ülkelerde hastanelerin lityum tedavisi gören hastaların izlenmesi ile görevli lityum klinikleri veya poliklinikleri vardır. Lityum düzeyini ölçme olanağı yoksa tedaviye başlanılmaması tavsiye edilmektedir. İdame dozuna geçildiği zaman ve yaşlılarda konsantrasyon aralığının alt-sınırı hedef alınmalıdır. Doz stabilize edildikten sonra günlük doz gece yatarken verilebilir. Lityum, lityum karbonat veya sitrat tuzu şeklinde sadece ağızdan verilir. Lityum karbonatın 200 mg'ı, lityum sitratın 500 mg'ına eşdeğerdir. Ünipolar depresyon tedavisinde yukarıda belirtilen başlangıç dozu aynen kullanılabilir veya daha düşük dozla başlanabilir.

Yan tesirleri: Lityum karbonat yan tesirleri fazla ve güvenlilik indeksi düşük olan güçlü bir ilaçtır. Yan tesirlerinin çoğu santral sinir sistemi fonksiyonlarının bozulmasına bağlı nöropsikiyatrik belirtilerdir. Ciddi yan tesirler plazmadaki konsantrasyon 1.5 mmol/L 'yi geçtiğinde ortaya çıkar. Bu duruma göre ilacın terapötik ve toksik dozları veya plazma düzeyleri birbirine çok yakındır. Düzey 2mmol/L'den fazlaysa ilaç kesilmeli veya doz azaltılmalıdır. Bazı yan tesirler ilacın düşük plazma düzeylerinde görülür ve ciddi değildirler. Bunlar anoreksi, mide bozukluğu, bulantı, kusma, aşırı derecede susama, polidipsi, poliyüri, kesiklik, akne ve tremordur. Bunlar arasında en sık görülenlerden biri elde tremordur ve olguların % 25-50' sinde ortaya çıktığı bildirilmiştir; tremor zamanla azalır ve gerekiyorsa beta-blokör ilaçlarla tedavi edilebilir. Sıklık bakımından tremoru, sık miksiyon (poliüri) ve susama izler; bunlar lityum alanların yaklaşık 1/3' ünde görülür. Poliyüri, lityumun böbrek tubulus hücreleri içinde sAMP oluşmasını inhibe etmesine bağlıdır: bazen nefrojenik diabetes insipidus gelişebilir ve tiazid veya amilorid tedavisine yanıt verir. İdame döneminde günlük lityum dozunun

gece yatarken tek doz halinde verilmesi poliüriyi azaltabilir.

Lityum tedavisinde gelişen yan tesirler doza ve bu nedenle plazma lityum konsantrasyonuna bağımlıdır. Yan tesirler plazma lityum konsantrasyonu ile ilişkili olarak Tablo 68.4'de toplu halde gösterilmiştir. Ödem ve kilo artması olabilir. Aşağıdaki yan tesirler **1.5 mmol/L ilaç düzeyinin üstünde,** özellikle bu düzeye kısa zamanda çıkılmışsa, görülür: kaslarda fasikülasyon ve kısa süreli kasılma gibi müsküler hiperirritabilite belirtileri, derin tendon reflekslerinde hiperaktivite, somnolans, ataksi, dizartri, konfüzyon, intihar eğilimi, diyare, dehidratasyon, dolaşım kolapsı ve epileptiform konvülsiyonlar. Lityumun teratojenik etki potansiyeli vardır; kardiyovasküler malformasyonların riskini seyrek de olsa artırabilir. Gebelikte lityum tedavisi kontrindikedir. Lityum alan annelerin yeni doğmuş bebeklerinde, geçici olarak çizgili kaslarda hipotoni, letarji ve siyanoz bildirilmiştir. Lityum, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan tesirlerden başka tükürük salgılanmasında azalma yapar. Bazan tükürük bezlerinde şişme gelişebilir. Hepatotoksisite potansiyeli çok düşüktür. Uzun süre kullananlarda 10 kg'a kadar varan bir ağırlık artması bildirilmiştir.

EKG'de T dalgasında düzleşme veya tersine dönme yapabilir. Genç ve kardiyak sorunu olmayan hastalarda tedavi düzeylerinde belirgin bir kardiyovasküler yan tesir nadirdir. Elli yaşından yukarı hastalarda lityum tedavisinden önce ve tedavi sırasında, arada EKG incelemesi yapılması tavsiye edilir. Ciltte mevcut akne, folikulit ve psöriyazisi kötüleştirebilir; fakat allerjik cilt belirtileri nadirdir. Saç seyrelmesi yapabilir, fakat saç kaybı olağan dışıdır. Seyrek olarak ayakta ödem yapabilir; bu durumun düzeltilmesi için diüretik tedavisi yapılacaksa lityum dozu azaltılmalıdır; aksi takdirde lityum tutulmasına bağlı ciddi komplikasyonlar meydana gelebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu, ekstraselüler hacim deplesyonu (hipovolemi) ve diüretik ilaçların çoğu, lityumun toksisitesini artırırlar. Böbrekte prostaglandin sentezini inhibe eden indometasin, lityumun eliminasyonunu yaklaşık 1/4 oranında azaltır ve lityumun kan düzeyini % 40 dolayında artırır; bu etkileşme diğer bir prostaglandin sentez inhibitörü olan aspirin ile oluşmaz. Kural olarak, uzun süre indometasin ve benzeri güçlü non-steroidal antiinflamatuvar analjezik ilaç alan hastalarda yapılan lityum tedavisi sırasında plazma lityum düzeyinin yakından izlenmesi tavsiye edilir.

Uzun süren lityum tedavisinin geç olarak ortaya çıkan yan tesirleri esas olarak tiroid ve böbrekle ilgilidir. Ayrıca kognitif fonksiyonlarda ve bellekte hafif bozulma yapabilir. Lityumun tiroid hormonu sentezini ve salgılanmasını bozması, yatkınlığı olan kimselerde antitiroid antikor oluşmasını stimüle etmesine ve lityumun ön hipofizde TRH'nin yaptığı adenilat siklaz aktivasyonunu (bkz. 79. Konu) inhibe etmesine bağlıdır. İkincil olarak serum tirotropin (TSH) düzeyi yükselir. Tiroid hipofonksiyonu genellikle hafif derecededir; guvatr ile birlikte olabilir. Semptomsuz hafif tiroid hipofonksiyonu uzun süre lityum alanların %10-20'sinde ortaya çıkar ve kadınlarda erkeklere göre çok daha sık görülür; semptomlu belirgin bir yetmezlik (guvatr gibi) çok daha seyrektir. Lityuma başlamadan önce ve tedavi sırasında 6-12 ayda bir serum total tiroksin, serbest tiroksin ve TSH düzeylerinin ölçülmesi tavsiye edilir. Tiroid yetmezliği, lityumu kesmeden tiroksin vermek suretiyle gerekirse tedavi edilebilir. Lityumla birlikte uzun süre iyodür alınması antitiroid etkinliği artırır. Böyle bir kombinasyondan kaçınmak gerekir. Uzun süren lityum tedavisi zamanla böbrekte tübüler lezyonlar, tübüler atrofi, glomerüloskleroz, interstisyel fibrozis ve kreatinin klirensinde azalma yapabilir. Vazopresin hormonunun toplayıcı kanallar üzerindeki etkisine aracılık eden adenilat siklazı inhibe ederek nefrojenik diabetes insipidusa neden olabilir ve bu, ilaç kesildikten sonra uzun süre devam edebilir. Nefrotoksik etki olasılığını azaltmak için tedaviden önce ve tedavi sırasında 6-12 ayda bir idrar analizi ve serum kreatinin düzeyi ölçümü, ayrıca tedaviye başlarken serum elektrolitleri ölçümü yapılır. Gebelik risk faktörü D'dir (deyim için bkz. 12. Konu II.3).

Uzun süreli tedavinin sonunda lityumun kesilmesi: Bu durumda ilacın kesilmesi belirgin bir kesilme sendromuna veya "rebound" olayına neden olmaz. Ancak lityumun birden kesilmesi hastalığın nükslerini tetikliyebilir. Bu nedenle uzun tedaviden sonra hastaya ilacı birden kesmemesi söylenmelidir. Lityumun kesilmesi birkaç hafta

TABLO 63.4

Lityumun akut toksik tesirleri ve plazma konsantrasyonu ile ilişkileri [1]

Toksik tesirlerin derecesi	Plazma Li düzeyi (mmol/L)	Toksik tesirlerin türü
Hafif	1.0–1.5	Zihinsel konsantrasyon yeteneği azalması, letarji, irritabilite, çizgili kas gücünde zayıflama, tremor, sarhoşvari konuşma ve bulantı
Orta	1.6–2.5	Dezoriyantasyon, konfüzyon, uyuşukluk, huzursuzluk, yalpalayarak yürüme, kaba tremorlar, dizartri, kas seyirmeleri ve kusma
Ağır	2.5 <	Bilinç bozulması (komaya gidebilir), deliryum, ataksi, jeneralize seyirmeler, ekstrapiramidal semptomlar, konvülsiyonlar ve böbrek itrah fonksiyonunun bozulması

1. Price ve Heninger, 1994'ten alınmıştır.

boyunca günlük dozu basamaklı şekilde azaltarak yapılmalıdır.

Akut lityum intoksikasyonu: Tehlikeli ve ciddi bir durumdur; beyin kanamasını taklit edebilir. İleri döneminde koma gelişir ve epileptiform konvülsiyonlar ortaya çıkar. Lityumun akut toksik belirtileri meydana geldiğinde ilaç kesilir. Fizyolojik sodyum klorür solüsyonu infüzyonuyla idrar üretimi artırılır. Osmotik diüretikler ve asetazolamid de lityum itrahını artırır. Tiazid veya benzeri diüretikler verilmemelidir. Hemodiyaliz veya periton diyalizi yapmak gerekebilir.

Lityumun psikiyatri dışındaki kullanılış yerleri: Psikozların lityumla tedavisi sırasında sık olarak lökositoz geliştiği görülmüş ve bu gözlemden hareketle yapılan incelemelerde lityumun kemik iliğinde granülositlerin yapımını artırdığı saptanmıştır. Lityum halen agranülositoz ve aplastik aneminin tedavisinde denenmektedir. Pankreatik kolera sendromunu düzelttiği gösterilmiştir. Küme (cluster) tipi periyodik baş ağrılarına karşı 45 yaşın üstündeki hastalarda yararlıdır. Diğer ilaçlara yanıt vermeyenlerde kullanılabilir. Hipertiroidizme karşı etkilidir; fakat sakıncalarının fazlalığı nedeniyle tavsiye edilmez.

Etkileşmeler: Bazı ilaçların lityum almakta olan hastalara verilmesi istenmeyen etkileşmelere neden olur. Tiazid diüretikler (bkz. 53. Konu) ve amilorid gibi diüretikler, sodyum deplesyonu (kaybı) sonucu lityumun tübüler reabsorpsiyonunu artırarak lityum intoksikasyonuna yol açabilirler. Öte yandan bu ilaçlar lityum dozunu ayarlamak koşuluyla, lityuma bağlı poliyüri tedavisinde kullanılabilirler. ADE inhibitörleri de diüretik etkileşmelerine benzer bir etkileşmeye neden olabilirler; fakat güçlü bir diüretik olan furosemid lityum itrahında belirgin bir değişme yapmaz. Bazı non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar daha önce değinildiği gibi lityumun glomerüler filtrasyonunu azaltmak suretiyle onun plazma düzeyini artırabilirler. Aminofilin ve teofilin gibi vazodilatör/ bronkodilatör ilaçlar lityumun renal klirensini artırarak onun plazma düzeyini düşürürler. Lityum, nöromüsküler bloke edici ilaçların kas gevşetici etkinliğini artırabilir; nöroleptik ilaçların ekstrapiramidal yan tesirlerini kötüleştirir ve nöroleptik malign sendromu riskini artırır. Lityum, karbamazepin ile birlikte kullanılırsa nörotoksik etkinlikleri bakımından aditif etkileşme olur.

Karbamazepin

Antikonvulsan olarak çıkarılmış bir ilaçtır; özellikle temporal lob ve limbik sistemin disfonksiyonuna bağlı epilepsilerde kullanılır (bkz. 68. konu). Kimyasal yapısı bakımından imipramine benzer; 1970'lerin başında antimanik etki gösterdiği farkedilmiştir. Halen lityuma yanıt vermeyen bipolar bozuklukta onun en başta gelen alternatifi karbamazepindir.

Karbamazepin'in akut antimanik etkisi vardır; bipolar hastalıkta uzun süreli uygulandığında profilaktik etkinlik gösterir. Bipolar hastalığın ağır nöbetler gösteren ilerlemiş, disforik nitelikli ve siklus süresi kısalmış yani nöbet sıklığı artmış (yılda 4 kez veya daha sık mani nöbeti olan hızlı döngülü/rapid cycling) olgularında profilaksi için lityuma tercih edilir; bu olgular lityuma zaten genellikle yeterli yanıt vermezler. Hastalığın derecesi bakımından ayırım yapılmadan oluşturulmuş denek gruplarında karbamazepin uygulanmasının olguların yaklaşık % 60'ında başarılı olduğu saptanmıştır. Nöroleptik ilaçlar ile karbamazepin'in karşılaştırılmasına yönelik çift-kör incelemelerde nöroleptiklerin uygulandığı grupta da aynı oranda başarılı sonuç elde edilmiştir; yan tesirlerin insidensi bakımından da bu iki tür ilaç benzer bulunmuştur. Karbamazepin'in akut antidepresan etkisinin de bulunduğu bildirilmiştir; fakat majör depresyonlu hastalarda bu yönden diğer ilaçlarla karşılaştırmalı bir şekilde halen incelenmemiştir. Karbamazepin'in antimanik etkisinin erken ortaya çıkması nedeniyle uygulanmaya başlandıktan birkaç gün sonra veya ilk hafta içinde maniyi düzeltebilir. Antidepresan etkisi ise daha geç, 1-2 haftalık uygulamadan sonra belirmeye başlar.

Karbamazepin'in antimanik etkisinin mekanizması belli değildir. Beyinde noradrenalin salıverilmesini ve turnoverini azaltır ve BOS' ta noradrenalin düzeyini düşürür. Manik hastalarda BOS' ta noradrenalin düzeyinin yükselmiş olduğu bulunmuştur. Karbamazepin plazmada triptofan düzeyini bilinmeyen bir mekanizma ile yükseltir; bunun beyinde serotonin sentezinde artma yapacak derecede olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak mani sırasında da ortaya çıkabilen impulsif ve agresif davranışa serotonerjik hipoaktivitenin eşlik ettiği saptanmıştır.

Karbamazepin, erişkinlerde başlangıçta günde 2 kez 200 mg dozunda ağızdan verilir; günlük doz alınan yanıta göre günde 200 mg artırılarak 800-1200 mg'a çıkartılır. Olağan idame dozunda görece sık yan tesir yapan bir ilaçtır; en sık görülen yan tesirleri bulantı, kusma, uyuşukluk, baş dönmesi ve ataksidir. Yan tesirlerinin değerlendirilmesinde serum düzeyinin ölçülmesinden yaralanılır. Diğer etki ve yan tesirlerine 68. Konuda değinilmiştir.

Okskarbazepin: Karbamazepindeki dibenzazepin halkasına fazladan bir O atomunun eklenmesi ile oluşturulmuş bir türevidir. Yaygın olarak karbamazepin yerine ilgili indikasyonlarda kullanılmaktadır. (bkz. 68. Konu).

Lamotrijin: Antiepileptik olarak kullanımda olan ilacın yakın yıllarda depresyon tedavisindeki uygulamaları dikkati çekmektedir. Meta-analiz çalışmalarında bipolar (iki uçlu) duygudurum bozukluğunun depresyon fazında depresif semptomlar üzerinde, iyileştirici etkisi olduğu bildirilmiştir (Geddes J. R. ve diğ. 2009). Bu etki plasebodan daha fazla olmakla birlikte hafif derecededir; ancak,ağır depresif olgularda daha belirgin bulunmuştur. Depresyon semptomlarının idame tedavisindeki uygulanması FDA tarafından da onaylanmıştır (Lamotrijinin genel farmakolojisi için bkz. 68. Konu).

5. ANTİDEPRESAN VE/VEYA ANTİMANİK ETKİLİ DİĞER İLAÇLAR

Amineptin: Yapıca trisiklik antidepresanlara benzeyen bir bileşiktir; orta halkada 7 karbonlu aminli-asid yan zinciri içerir. Temel etki kalıbı bakımından trisiklik ilaçlara pek benzemez. Dopamin geri-alımını inhibe eder. Noradrenerjik ve serotonerjik mekanizmalar üzerinde direkt etkisi yoktur; fakat yinelenerek verilmesi beyinde beta-adrenerjik reseptör desensitizasyonu yapar. Günlük dozu 100-200 mg'dır; iki kezde verilir. Diğer dopaminerjik nitelikte antidepresanlar gibi amfetamin-benzeri psikostimülan etki potansiyeli vardır. İmmunoalerjik nitelikte

hepatik bozukluk (sarılık dahil), artralji ve ateş yapabilir. Kardiyotoksik değildir; antikolinerjik etkinliği zayıftır.

Tianeptin: Yapıca diğer antidepresanlardan farklıdır; dibenzotiazepin türevidir. Atipik bir antidepresandır. Beyindeki serotonerjik sinapslarda serotonin geri-alımını inhibe etmez, aksine hızlandırır. Böylece timoleptik etkinlik gösterir. Trisiklik antidepresanlara göre üstünlüğü, kardiyovasküler yan tesirlerinin zayıf olması nedeniyle daha güvenli olmasıdır. Ancak, antidepresan ilaç olarak terapötik etkinliği ve plaseboya üstünlüğü yeterince kanıtlanmamıştır. Tipik ilaçlardan farklı olarak antidepresan etkinliğinin çabuk başladığı bildirilmiştir. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (2.5 saat). Depresyon tedavisi için günde 3 kez ağızdan 37.5-75 mg dozunda kullanılır. Başlıca yan tesirleri gastrointestinal bozukluk (bulantı, kusma, dispepsi), anksiyete, irritabilite ve sedasyondur.

Nöroleptikler: Bipolar hastalıkta lityumun etkisi geç başladığından **akut mani nöbetinin tedavisi**nde etkisi hemen başlayan nöroleptik ilaçlar tercih edilir. Onlarla birlikte lityum etkisi yerleşene kadar birkaç hafta nöroleptik ilaç uygulanır, lityum etkisi belirginleştikçe nöroleptik dozu azaltır. Bazen lityuma mani nöbetinin nöroleptiklerle akut tedavisinden sonra başlanabilir. Söz konusu indikasyonda nöroleptik ilaçlar (haloperidol ve flupentiksol gibi) başlangıçta parenteral yoldan kullanılırlar. Ayrıca bu grup ilaçlar ağız yolundan veya depo müstahzarlar şeklinde intramüsküler yoldan verilmek suretiyle lityum uygulanmasına uyunç göstermeyen hastalarda uzun süre profilaktik olarak kullanılabilirler. Antidepresan etkinlik de gösterirler. Tardif diskinezi ve diğer önemli yan tesirleri nedeniyle nöroleptiklerin bipolar hastalıkta profilaktik olarak uzun süre kullanılmaları tavsiye edilmez.

Ayrıca, **flupentiksol** depresif hastalığın kısa süreli tedavisi için ağızdan küçük dozda (günde 1-3 mg) verilir. Sabahleyin tek dozda alınır; ancak 3 mg'lık doza çıkılmışsa dozun sabah ve öğleden sonra iki keze bölünerek verilmesi gerekir.

Risperidon (günde 1 kez 1-6 mg), **olanzapin** (günde 1 kez 5-20 mg) ve **aripiprazol** da (günde 1 kez 15-30 mg) akut mani ve karma hastalığın tedavisinde kullanılır. Ayrıca bazı ülkelerde pazarlanmış olan olanzapin/fluoksetin'in sabit kombinasyon preparatı günde 1 kez sırasıyla 6/25 mg ve 12/50 mg dozlarında bipolar depresyon tedavisi için onaylanmıştır. Diğer bir nöroleptik olan ketiapin, günde 2 kez 100-400 mg dozlarında, akut mani ve depresyon tedavisinde kullanılmaktadır.

Atipik nöroleptiklerden **ketiapin**'in, özellikle yavaş salımlı tabletleri diğer antidepresanlarla birlikte ya da monoterapi şeklinde, 150-300 mg/gün dozlarında erişkinlerin majör depresyon olgularında kullanılmaya başlanmıştır.

Valproik asid: Antiepileptik olarak kullanılan bu ilaç bipolar hastalığa eşlik eden akut mani nöbetlerinin tedavisi için şiddetli olmayan olgularda ağız yolundan kullanılabilir. Başlangıçta günde 750 mg, 2-3 doza bölünerek verilir. Alınan yanıta göre günlük doz 2 g'a kadar artırılabilir. Valproik asid yaygın olarak sodyum valproat şekinde kullanılır. Farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri ile yan tesirlerine 68. Konuda değinilmiştir.

Alprazolam: Triazolobenzodiazepin türevi bir anksiyolitik ilaçtır. Oldukça güçlü antidepresan etkinlik gösterir. Terapötik etkisi diğer antidepresanların çoğununki gibi geç başlar. Antimanik etkisi yoktur; bipolar hastalıkta tıpkı trisiklik ilaçlar ve MAO inhibitörleri gibi mani eğilimini artırır. Bipolar hastalarda kullanılmaz. Ünipolar (depresif) hastalıkta profilaktik olarak kullanılabilir. Ayrıca panik bozukluğuna ve panik nöbetli agorafobiye karşı da etkilidir; panik nöbetlerinin sıklığını, şiddetini ve devam süresini azaltır. Bu indikasyonda etkisi trisiklik ilaçlarınkine göre çabuk başlar ve bu ilaçların söz konusu hastalarda tedavinin ilk haftalarında bazen yapabildiği manik reaksiyon veya sinirlilik sendromuna neden olmaz. Dozlamma ve yan tesirlerine 59. Konuda değinilmiştir.

L-Triptofan: Serotonin prekürsörüdür. Kan-beyin engelini geçebilir. Depresyonu düzeltebilir, akut antimanik etkisi de vardır. Eozinofili-myalji sendromu yapabilmesi nedeniyle kullanılışı kısıtlanmıştır. En az 2 yıldır süren ağır ve standard antidepresan **tedaviye dirençli depresyonlarda** bu tedavi ile birlikte kullanılır. Bunlardan bazılarında etkili olur. Günde 3 kez 1-2 g dozunda ağızdan verilir. Diğer ilaçlara göre yan tesirleri azdır; uyuşukluk, bulantı, baş ağrısı ve baş dönmesi yapabilir. Eozinofili-myalji sendromu riski nedeniyle hastaların eozinofil sayısı ve kas belirtileri bakımından izlenmesi gerekir. Nörotoksik etki potansiyelinin olduğu ileri sürülmüştür.

Verapamil: Belirli kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için çıkarılmış bir kalsiyum kanal blokörüdür. Fazla lipofilik olduğu için beyine yeterli derecede nüfuz eder. Çift-kör yöntemle yapılan incelemelerde rastgele seçilmiş manik hastaların yaklaşık %70'inde etkili bulunmuştur. Kalp üzerinde depresan etkisi vardır (bkz. 40. Konu). Antidepresan olarak kullanılmaz.

Agomelatin. Melatonin analoğudur. Melatonin MT_1 ve MT_2 tipi reseptör agonisti ve selektif 5-HT_{2C} serotonin reseptörü üzerinde ise antagonist bir etkisi vardır. Serotonin, noradrenalin ve dopamin geri-alımına dokunmaz. Antidepresan etkisi yanında uyku düzenleyicisi etkisi de olduğu bildirilmiştir. Absorpsiyonu tama yakın olmakla beraber ilk geçişte karaciğerde önemli oranda inaktive olduğundan oral biyoyararlanımı genellikle %5'in altındadır. Ayrıca, biyoyararlammı bireyler arasında ve özellikle kadınlarda önemli farklar gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2 saat dolayındadır. Agomelatin'in plasebo ile karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda antidepresan etkinliği, sınırlı düzeyde de olsa bildirilmiştir. Bir yarar-risk değerlendirme çalışmasında (Howland, 2011) diğer antidepresanlara bir üstünlüğünün olmadığı bulunmuştur. Ayrıca, karaciğer sorunları olanlarda ve CYP1A2 enzim inhibitörü gebelerde etkisi olan ilaçlarla birlikte kullanılması kontrindikedir (bkz. 5. Konu Tablo 5.2). Erişkinlerde gece yatarken 25 mg ağızdan verilir. Gerekirse 2 hafta sonra 50 mg'a çıkılır.

6. ELEKTROKONVULSİF TEDAVİ (EKT)

Depresyonlu hastaların yaklaşık % 30'u, yeni çıkan selektif serotonin re-uptake inhibitörleri dahil, klasik antidepresanlara yanıt vermezler. Bu refrakter olguların yaklaşık %50' sinde, kafaya uygulanan elektrodlarla konvülsiyon yapabilecek şiddette ve kısa süreli doğru akım uygulayarak yapılan **elektrokonvülsif tedavi (EKT)** etkili olabilir. Refrakter hastalar dışında, yaşlı olgularda, intihar eğilimi olan depresyonlularda ve psikotik belirtileri yoğun olanlarda EKT özellikle yararlı olabilir. Antidepresan ilaç-

lara dayanıksızlık gösteren hastalarda da onların yerine kullanılır. Lityum ile birlikte kullanılmamalıdır; EKT lityumun toksisitesini artırır.

Deney hayvanlarında yinelenerek yapılan EKT'nin beyin nöromediyatör sistemlerinde yaptığı değişmeler trisiklik antidepresanların ve MAO inhibitörlerinin yaptığına benzer. EKT, antidepresan ilaç tedavisi gibi serebral kortekste beta-adrenerjik reseptörlerde down-regulation yapar; aynı şekilde α_2-reseptörlerde azalma oluşturur. Deney hayvanlarına yinelenerek bir süre uygulanan EKT, dopaminerjik fonksiyonları (sıçanlarda lokomotor aktivite ve stereotipi gibi) artırır; bu dopaminerjik etki özellikle korteks ve limbik yapılarda ortaya çıkar. Nöronların L-tipi kalsiyum kanallarında artma yapar.Beyinde serotonin 5-HT_{1A} reseptörleri aracılığı ile meydana gelen fonksiyonları, antidepresan ilaç tedavisi gibi etkiler. 5-HT_2 reseptörler aracılığı ile meydana gelen serotonerjik yanıtları ise, antidepresan ilaçların aksine artırır. EKT uygulaması ile yanıt alınan dirençli depresyonlu hastalarda plazmadaki beyinkökenli nörotrofik faktör (BDNF) artışı arasında belli bir ilişkiyi ileri süren, henüz tartışmalı da olsa, yeni bazı çalışmalar dikkati çekmektedir. EKT uygulanmasından sonra nükslerin önlenmesi için antidepresan ilaç tedavisine devam etmek gerekir.

Yakın yıllarda bazı Avrupa ülkelerinde ve ABD'de depresyon olgularının tedavisinde vagal sinir stimülasyonu (VNS) ve tekrarlı transkranial magnetik stimülasyon (repetitive transcranial magnetic stimulation rTMS) gibi elektriksel başka yöntemler de uygulanmaya başlanmıştır. Bu iki yöntem ilaç tedavisine direçli ünipolar depresyon olgularında uygulanabilir.

Antidepresan ve Antimanik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Antidepresan ilaçlar bir psikiyatrik hastalık grubu olan depresif bozuklukların tedavisi ve bazı durumlarda profilaksisi için kullanılırlar. Psikiyatrik hastalıkların diğer gruplarında olduğu gibi, gerek depresif bozuklukların ve gerekse onların tiplerinin ve alt-tiplerinin sınıflandırılmasında ve kriterlerinde kısmen açık kalan noktalar vardır. Bu nedenle çeşitli kaynaklardaki sınıflandırmalarda az veya çok farklar bulunmaktadır. Amerikan Psikiyatri Derneğinin hazırladığı DSM-IV (1994) sınıflandırmasına göre depresif bozuklukların sınıflandırılması Tablo 63.1'de gösterilmiştir.

Tedavinin başarısı diğer psikiyatrik hastalık gruplarında olduğu gibi depresif hastalığın doğru olarak teşhis edilmesine bağlıdır. Bir depresif bozukluk tipinde etkili bulunan ilaç grubu veya bazen o grubun bir ilacı, diğer tipte etkili olmaz veya daha düşük oranda ve boyutta bir terapötik etkinlik gösterir. Aşağıda çeşitli depresif bozukluk tiplerinde antidepresanların ve diğer ilaçların kullanılışı ana hatları ile belirtilmiştir:

1. Majör depresyonun tedavisi: Majör depresyon olgularının yaklaşık % 60'ı belirgin şekilde melankoli belirtileri gösteren olgulardır ve psikotik belirti göstermezler. Bu tipe **endojen depresyon** adı da verilir. **Majör depresyonun, melankolik (endojen) depresyon** şekli ile psikotik depresyon şekli ilaçlara yanıt verme ve dolayısıyla, kullanılacak ilaç çeşidi bakımından bazı farklar gösterir. Benzer bir farklılık **atipik (melankolisiz) majör depresyon** için de söz konusudur. Bu nedenle bu üç durumun tedavisine aşağıda ayrı olarak değinilmiştir.

a) Melankolik (endojen) depresyonun tedavisi: Bu olgular ilaçlara ve elektrokonvülsif tedaviye (EKT'ye) iyi yanıt verirler; tek başına uygulanan psikoterapiye genellikle olumsuz yanıt verirler. En tercih edilen ilaçlar trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri ve diğer trisiklik-olmayan ilaçlar gibi klasik antidepresan ilaçlardır. Ağır majör depresyonda genelde, trisiklik ilaçlar ve venlafaksin, SSRİ'lerden daha etkili olabilir.

Bu ilaçlar diğer depresyon çeşitlerine göre en fazla terapötik etkinliği melankolik majör depresyonda gösterirler. Olumlu yanıt verenlerin oranı % 80 dolayındadır. Özellikle **psikomotor retardasyon gösteren anhedonik hastalar**, ajite ve delüzyonlu alt-tiptekilere göre daha fazla olumlu yanıt verirler. İştahsızlık ve ağırlık kaybının bulunması, sabah erken uyanma ve reaktivite yokluğu olumlu yanıtın yüksek olacağını gösteren bulgulardır. Ajite ve delüzyonlu hastalar bu ilaçlara yeterli yanıt vermeyebilirler ve bunlarda ilave olarak antipsikotik (nöroleptik) ilaç verilmesi veya EKT yapılması gerekebilir. Antipsikotik ilaçlar ilk alt-tipte (retardasyonlu anhedonik) kullanılmamalıdır; belirtileri kötüleştirebilirler. Klasik antidepresanlara düşük yanıt verecek olguları öngörmeye yarayan belirtiler arasında delüzyon ve ajitasyondan başka nörotik belirtiler, hipokondriyak belirtiler ve histerik kişilik tipi de sayılabilir. Hastalığın uzunluğu ve daha önceden geçirilen epizodların sayısının fazlalığı bu ilaçlara yanıtın azalmasına yol açabilir.

Melankolik depresyonda akut epizodun düzelmesinden sonra tedavi idame ettirilir ve 16-20 hafta kadar belirgin depresif belirtiler göstermeyen hastalarda idame tedavisi kesilebilir. Bu olgularda antidepresan ilaçlarla veya lityum ile profilaktik tedavi, relapsı önler veya nüks sayısını % 50 azaltabilir.

b) Psikotik majör depresyonun tedavisi: Psikotik nitelikli majör depresyon, afektif hastalığın ağır şekli olarak kabul edilir; bipolar hastalıkla ilişkili olabilir. Ayrıca şizoafektif bozukluğa benzer. Psikotik majör depresyonda depresyon belirtilerine delüzyonlar, halüsinasyonlar veya depresif stupor gibi **psikotik durumlar** eşlik eder. Bu tipte, psikomotor bozukluk, suçluluk duyumsama ve depresif duygudurum çok belirgin derecededir. Vejetatif semptomlar bakımından melankolik ve psikotik grup arasında belirgin fark yoktur. Bu iki grup arasında bazı nörokimyasal parametreler bakımından da ayırt ettirici farklar bulunmuştur. Şöyle ki, psikotik grupta serumda dopamin-β-hidroksilaz aktivitesi ve noradrenalin metaboliti MHPG'nin düzeyi daha düşüktür. Buna karşılık BOS'ta dopamin metaboliti HVA düzeyi daha yüksektir ve deksametazon testinde deksametazon-sonrası kortizol düzeyleri çok yüksek bulunmuştur.

Psikotik depresyonda klasik antidepresanlara yanıt oranı düşük ve yetersizdir. Bu olgularda bu ilaçlar ile nöroleptik ilaç kombinasyonu kullanılması gerekir. Bir incelemede tek başına amitriptilin ile hastaların % 41'inde, tek başına perfenazin (antipsikotik) ile ise ancak % 19'unda olumlu sonuç alındığı halde bu iki ilacın kombinasyonu, olumlu sonuç alınanların oranını % 70'e çıkarmıştır. Bazı olgularda tek başına verilen klasik antidepresanların psikotik belirtileri daha kötüleştirdiği görülmüştür. Yeterli dozda

ilaçla 3-4 hafta boyunca yapılan kombine tedaviye yanıt vermeyen olgularda, özellikle ailede bipolar hastalık öyküsü varsa, tedaviye lityumun eklenmesi tavsiye edilir. Diğer bir alternatif ilaç, gerçekte bir antikonvülsif ilaç olan karbamazepin'dir; bu ilaç hem psikotik majör depresyonun tedavisinde ve hem de onun benzediği bipolar hastalığın akut epizodlarının tedavisinde yararlı bulunmuştur. Psikotik depresyonda akut epizodun tedavisinden sonra yapılacak idame veya profilaktik ilaç uygulaması yeterli derecede incelenmemiştir. Ancak nöroleptik ilaçların tardif diskinezi tehlikesi nedeniyle uzun süre kullanılması tavsiye edilmez.

Psikotik depresyonda EKT uygulanması, antidepresan + antipsikotik ilaç kombinasyonu ile elde edilene eşit bir tedavi oranı sağlar; ancak bunun uygulandığı olgularda nüks oranı yüksek bulunmuştur. Kombine ilaç tedavisine yanıt vermeyen olgularda denenebilir.

c. Atipik (melankolisiz) majör depresyonun tedavisi: Atipik olgularda, melankoli başlığı altında gruplandırılan tipik depresyon belirtileri bulunmaz. Onların yerine fazla uyuma, fazla iştah gibi vejetatif belirtiler, belirgin anksiyete ve panik epizodları veya "histeroid disfori" denilen durum bulunur. Atipik depresyon tanısı, dışlama yoluyla yani daha önce sayılan tipik majör depresyon şekillerinin dışlanması yoluyla konulur. Heterojen bir hastalık grubu olması olasıdır. Hastada panik epizodu olmuşsa ve belirgin anksiyete varsa ve / veya histeroid disfori varsa en tercih edilen ilaçlar MAO inhibitörleridir. Bu nitelikleri göstermeyen atipik depresyonlu hastalar ilaca iyi yanıt vermezler; bunlarda gerek trisiklik antidepresanlara ve gerekse MAO inhibitörlerine olumlu cevap verenlerin oranı % 50'nin altında olmuş ve bu ilaçlar plasebodan fazla farklı bulunmamışlardır.

2. Bipolar depresyonun tedavisi: Tedavinin başarılı olması için hastada **majör depresyon (ünipolar depresyon)** mu, yoksa **bipolar hastalık (depresif-manik hastalık)** mı bulunduğunun **ayırt edilmesi gerekir.** Majör depresyon sanılan olgular yeterli bir süre izlendiğinde yaklaşık 1/3' ünün bipolar olduğu anlaşılmıştır. Bipolar depresiflerde genetik (ailesel) yatkınlık fazladır, depresyon döneminde fazla psikomotor retardasyon ve hipersomni gösterirler.

Bipolar depresyon olgularının ortalama olarak yarısı lityum tedavisine yeterli yanıt verir; ancak terapötik etki geç başladığı için lityum uygulanmasına rağmen semptomlar 3-4 hafta daha devam eder. Hasta fazla ajite ise veya şiddet eğilimi gösteriyorsa, daha önce belirtildiği gibi bu süre içinde tercihan parenteral yoldan bir nöroleptik veya benzodiazepin ilaç verilir. Lityum etkisi geliştikçe bunların dozu azaltılır ve sonunda kesilir. Lityum ile klasik antidepresan kombinasyonu uygulandığında olumlu yanıt alman olguların oranı daha yüksektir. Lityum, tek başına klasik antidepresan ilaç uygulandığında ortaya çıkan, bu ilaçlara bağlı hipomaniyi ortadan kaldırır. Hipomani geliştirebilmesi ve bipolar hastalığın siklusunu kısaltması nedeniyle tek başına antidepresan kullanılması tavsiye edilmez. Bazı kliniklerde lityum ile MAO inhibitörü kombinasyonu, lityum ile antidepresan kombinasyonuna tercih edilir (özellikle kısa sikluslu yani yılda 4 veya daha fazla mani epizodu gösterenlerde). İlaçlara yanıt vermeyen olgularda EKT yapılır, büyük oranda akut düzelme sağlar. Diğer bir alternatif, bir antiepileptik olan karbamazepin kullanılmasıdır.

3. Distimik bozukluğun tedavisi: Tanı kriterleri tam olarak belirlenmemiş olan ve afektif bozuklukla kişilik bozuklukları arasında yer alan bu duruma depresif nöroz veya kronik minör depresyon adı da verilir. Heterojen bir hastalık grubudur. Kronik bir durumdur. Distimik hastalarda daha sonra majör depresyona veya alkol ya da ilaç bağımlılığına tutulma riski yüksektir. Trisiklik antidepresan tedavisi ile bu olguların %50'ye yakınında düzelme sağlanabilir.

4. Siklotimik bozukluğun tedavisi: Duygudurumun depresyon ile coşku veya hipomani arasında periyodik olarak gidip gelmesi **(flüktüasyonu)** ile karakterize bir durumdur. Kişilik aberasyonundan ziyade bipolar bozukluğun hafif bir variyantı olarak kabul edilir. Siklotimikte lityum uygulanması duygudurum flüktüasyonlarını ve depresyon epizodlarını, olguların yaklaşık yarısında önleyebilir.

5. Kronik yorgunluk sendromunun tedavisi: Tıp literatürüne görece yeni giren tartışmalı bir klinik antite olan bu sendromun önemli bir özelliği 6 aydan daha uzun süren ağır bir güçsüzlüktür: genellikle hafif ateş ve üşümetitreme eşlik eder. Tedavisi için düşük dozda antidepresan ilaçlar (örneğin günde 25 mg doksepin) tavsiye edilir.

Tedaviye dirençli (refrakter) depresyon: Yukarıda belirtildiği gibi çeşitli depresif hastalık olgularının hepsi değil, ilaca ve hastalığın cinsine göre değişen bir oranda, az veya çok bir kısmı ilaca olumlu yanıt verir. Yanıt vermeyen olgularda hastanın uyuncunun düzeltilmesi ve dozun yeterli düzeye çıkarılması oranı artırabilir. Dozun yeterli olup olmadığı, gerektiğinde ve olanak varsa ilacın serum düzeyi ölçülerek irdelenebilir. Trisiklik antidepresanları karaciğerde oksidatif şekilde yıkan CYP2D6 enzimi genetik polimorfizm gösterir (bkz.13.konu). Bazı kimselerde bu enzimin düzeyi yüksektir (çok hızh/ultra-rapid" metabolize ediciler) ve bunlar trisiklik ilaçları çabuk yıktıklarından ilaca karşı farmakokinetik nitelikte bir direnç gösterebilirler. Ancak çeşitli incelemeler, yüksek dozda, yeterli serum düzeyi oluşturacak şekilde ve tek veya kombine ilaç verildiğinde bile depresif hastalık olgularının en az % 30'unda yeterli bir düzelme olmadığını göstermiştir. Çocuklar ve ergenler veya yaşlılar gibi uç yaş gruplarında gelişen afektif bozukluklar da antidepresan ilaçlara genellikle direnç gösterirler. Çocuklarda ve ergenlerde bu ilaçlara lityum veya MAO inhibitörlerinin eklenmesi yanıt verenlerin oranını artırır.

Trisiklik veya trisiklik-olmayan antidepresanlarla tedavide bir ilaca yeterli yanıt alınamadığı zaman aynı gruptan diğer bir ilaca geçilmesi, eğer ikinci ilacın geri-alım inhibisyon tipi farklı ise bazen olumlu sonuca götürebilir. Trisiklik antidepresanlara ve EKT'ye direnç gösteren yaşlı hastalarda, MAO inhibitörüne geçildiğinde olumlu sonuç alma oranı görece daha yüksek bulunmuştur. Başka bir deyişle MAO inhibitörlerinin, trisiklik ilaçlara göre göreli başarı oranı yaşlı hastalarda daha fazladır; ancak yaşlılar MAO inhibitörlerinin yan tesirlerine de daha duyarlı olabilirler. Özellikle ağır anksiyete ve panik epizodu gösteren, klasik antidepresanlara dirençli hastalarda klasik antidepresan + MAO inhibitörü kombinasyonu, bu kombinasyonun potansiyel tehlikelerine karşın, kullanılabilir ve direnci kırabilir.

Tek başına antidepresana veya MAO inhibitörüne ve psikotik depresyon durumunda bu ilaçların kombinas-

yonuna yeterli yanıt vermeyen olgularda **lityumun eklenmesi olumlu** sonuca götürebilir. Lityumun terapötik katkısının serotonerjik sinerjizm temeline dayandığı ileri sürülmüştür. Lityum eklenmesine bağlı düzelmenin ne kadarlık bir süre içinde meydana çıktığı tartışmalıdır; 48 saat gibi kısa sürede bile belirdiği bildirilmiştir. Dirençli olgularda diğer bir alternatif ilaç **karbamazepin**'dir.

Klasik antidepresanlara yanıt vermeyen bazı olgularda günde 25-50 μg **triiyodotironin** verilmesi olumlu yanıtı başlatabilir; bunun beyinde beta-adrenerjik reseptörlerin noradrenaline duyarlılığının artırılması ile ilgili olduğu varsayım olarak ileri sürülmüştür. Diğer alternatifler klasik antidepresana ve/ veya MAO inhibitörüne ilave olarak **L-triptofan** (bkz. s.791) veya **kalsiyum kanal blokörü** (verapamil gibi) verilmesidir. Bu son alternatifler halen deneme dönemindedir.

İlaç dışı, yerleşmiş bir alternatif daha önce belirtildiği gibi **elektrokonvülsif tedavi**dir (bkz. s.792).

TAD + MAO inhibitörü kombinasyonu: Bir TAD (trisiklik antidepresan) ilaç ile bir MAO inhibitörü ilacın kombinasyonu genellikle tehlikeli etkileşmelere (hipertansiyon, hipertermi ve kaslarda hipertonik yanıt gibi) yol açar ve sakınılması gereken kombinasyon olarak kabul edilir. Ancak bu kombinasyon, bazı ilaca-refrakter depresif hastalık olgularında, özellikle depresyonun ağır anksiyete bozuklukları ile kombine olduğu olgularda, terapötik başarı sağlayabilir. Trisiklik ilaçlar için söylenilen sakıncalar, MAOİ ilaçlarla kombine edilen SSRİ ilaçlar için de geçerlidir.

Antidepresan İlaçların Klinik Etkililiği Konusunda Yeni Meta-analiz Değerlendirmeleri

Yakın yıllarda antidepresan ilaçların majör depresyon üzerindeki klinik etkililikleri konusunda meta-analiz çalışmalarına dayalı sorgulayıcı yayınlar dikkati çekmektedir. Örneğin, antidepresanların plasebo ile karşılaştırıldığı çalışma sonuçlarının meta-analiz incelemelerinde bazı yeni kuşak antidepresanların plasebodan etkililik farklarının bulunmadığı ya da farkın sınırlı düzeyde olduğu ileri sürülmüştür (Kirsch ve diğ., 2008; Barbui ve diğ. 2008).

Yeni kuşaktan 12 ilaçla (bupropion, duloksetin,essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, mirtazapin, milnasipran,paroksetin, reboksetin, sertralin , sitalopram ve venlafaksin) orta ve ağır majör depresyonlu erişkin 25.928 hastada yapılıp 1991-2007 yılları arasında yayımlanmış 8 haftalık akut tedaviyi kapsayan 117 rastgellenmiş kontrollu denemenin klinik etkililik ve güvenlilik ile ilgili sonuçları çoklu-tedavili meta-analiz çalışması ile değerlendirilmiştir (Cipriani ve diğ., 2009). Bu çalışmada Mirtazapin, essitalopram, venlafaksin ve sertralin'in klinik etkililiğinin duloksetin, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve reboksetininkinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Etkililik, Hamilton depresyon reting skalası (HDRS) ve Montgomery-Asberg depresyon reyting skalası (MADRS) ve Klinik Global İzlenim (CGI) yöntemleri ile ölçülmüş ve tedaviye yanıt, 8. haftanın sonunda skala ile bulunan skoru , tedavinin başlangıcındaki skora göre en az % 50 azalma gösteren hastaların oranı üzerinden belirlenmiştir. Ayrıca 8 haftalık tedavi süresi boyunca şu veya bu nedenle tedaviyi bırakanların ("dropouts") oranı üzerinden ilaçların güvenliliği veya akseptibilitesi (benimsenirliği) değerlendirilmiştir. Buna göre , essitalopram ve sertralin alan hastaların tedaviyi bırakma oranı, duloksetin, fluvoksamin,paroksetin, reboksetin ve venlafaksin alanlara göre daha düşük olmuştur, başka bir deyişle bu iki ilaç öbürlerine göre daha güvenli olarak kabul edilmiştir. Toplu değerlendirmede, etkililik/güvenlilik dengesi bakımından essitalopram ve sertralinin ilk sırada yer aldığı belirtilmiştir.

Ayrıca daha başka bir çalışmada 12 yeni antidepresan ilaçla ilgili ve FDA'ya kayıtlı 74 araştırmaya ait sonuçların tıp dergilerinde yayımlanmasında, araştırmadan ilacın etkisi bakımından negatif veya tartışmalı sonuç elde edilmiş olanların çoğunun ya yayınlanmadığı, ya da olumlu yorumlanacak gibi yayınlandıkları şeklinde yanlı bir tutuma işaret edilmiştir (Turner ve diğ. 2008). Antidepresan ilaçların klinik etkinlikleri konusunda ortaya çıkan bu tartışmaların önümüzdeki yıllarda sürmesi kaçınılmaz görünmektedir. SSRİ kullanan hastalarda intihar riski konusunda da yakın yıllarda yapılan meta-analiz değerlendirmeleri bulunmaktadır. Bunlara göre, riskin ilacı kullanan hastanın yaşı ile bağlantılı bulunduğu, orta yaş ve üzerinde riskin azaldığı; ancak, ergenlerde (adolesanlarda) ve gençlerde risk artışının söz konusu olduğu bildirilmiştir (Laughren, 2006; Barbui ve diğ. 2009).

Antidepresan ilaçların depresyon–dışı kullanılışları

Antidepresan ilaçlar, obsesif-kompulsif bozukluk ve panik bozukluğu gibi **anksiyete bozukluğu** durumlarında kullanılırlar (bkz. 59. Konu). Bu durumda en fazla denenen selektif bir serotonin geri-alım blokörü, trisiklik ilaç olan klomipramindir. Trisiklik-olmayan ilaçlar veya selektif serotonin geri-alım inhibitörleri de (sertralin, fluoksetin ve paroksetin gibi) bu indikasyonlarda kullanılabilir. Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda amfetamin-benzeri psikosimülan ilaçlardan sonra ikinci sıradaki ilaçlar antidepresanlardır (imipramin, duloksetin ve fluoksetin). İmipramin, desipramin, bupropion ve selektif serotonin geri-alım inhibitörleri anoreksia/bulimia nervosa olgularında bulimia'ya karşı etkilidirler ve iştahı belirgin şekilde azaltırlar; ancak anoreksia'ya karşı terapötik etkinlikleri tartışmalıdır. Trisiklik antidepresanlar ve benzerlerinin bir kullanım alanı da, fibromiyalji ve benzeri bazı konik ağrılı durumlar ve migren benzeri baş ağrısı tablolarıdır. Ayrıca, kokain bağımlılarında, detoksifikasyondan sonra gelişebilen depresyon halinin tedavisi için ve depresyon olmayan durumlarda kokain özlemini azaltıp residivizm'in (tekrar kokaine dönmenin) azaltılması için kullanılırlar. Trisiklik antidepresanlar enürezis nokturna tedavisinde de kullanılabilirler.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **TRİSİKLİK ANTİDEPRESAN ve BENZERİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI**

a) **İmipramin hidroklorür müstahzarları:**
- Tofranil Draje (Assos): 10 mg ve 25 mg imipramin hidroklorür , 50 draje/kutu

b) **Klomipramin hidroklorür müstahzarları:**
- Anafranil Draje (Novartis): 10 mg ve 25 mg imipramin hidroklorür, 30 draje/kutu
- Anafranil SR75 Divitab (Novartis):75 mg imipramin hidroklorür, 20 tablet/kutu.

c) **Opipramol hidroklorür müstahzarları:**
- Deprenil Tablet (Terra): 50 mg opipramol hidroklorür, 30 tablet/kutu
- İnsidon Draje (Eczacıbaşı): 50 mg opipramol hidroklorür, 30 draje/kutu

- İnsomin Draje (Trifarma): 50 mg opipramol hidroklorür, 30 draje/kutu

d) Amitriptilin hidroklorür müstahzarları:
- Laroxyl Draje (Deva): 10 mg amitriptilin hidroklorür, 30 draje/kutu ve 25 mg amitriptilin hidroklorür, 40 draje/kutu

e) Maprotilin hidroklorür müstahzarları:
- Ludiomil Film Kaplı Tablet (Novartis): 25 mg maprotilin hidroklorür, 30 tablet/kutu ve 75 mg maprotilin hidroklorür tablet, 14 tablet/kutu
- Maprotil Tablet (Terra): 25 mg maprotilin hidroklorür, 30 tablet/kutu ve 75 mg maprotilin hidroklorür tablet, 14 tablet/kutu

2. SELEKTİF SEROTONİN GERİ-ALIM İNHİBİTÖRLERİ ve BENZERİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI (İLK ALTI İLAÇ SSRİ'dir).

a) Fluoksetin hidroklorür müstahzarları:
- Depreks Kapsül (Abdi İbrahim): 20 mg fluoksetin hidroklorür, 16 ve 24 kapsül/ kutu
- Florak Kapsül (Deva): 20 mg fluoksetin hidroklorür, 16 ve 24 kapsül/ kutu
- Prozac Kapsül (Lilly):20 mg fluoksetin hidroklorür, 24 kapsül/kutu
- Prozac Likit (Lilly):20 mg fluoksetin hidroklorür/ 5 ml, 70 ml şişe/kutu
- Zedprex Kapsül (Adeka): 20 mg fluoksetin hidroklorür, 16 ve 24 kapsül/ kutu

b) Sertralin hidroklorür müstahzarları:
- Lustral Film Kaplı Çentikli Tablet (Pfizer): 50 mg sertralin hidroklorür, 28 ve 56 tablet/kutu
- Lustral Special Film Kaplı Tablet (Pfizer): 100 mg sertralin hidroklorür, 28 tablet/kutu
- Selectra Film Tablet (Sanovel): 25 mg sertralin hidroklorür, 28 tablet/kutu; 50 mg sertralin hidroklorür, 28 tablet/kutu ve 100 mg sertralin hidroklorür, 14 ve 28 tablet/kutu
- Serdep Film Tablet (Actavis): 50 mg sertralin hidroklorür, 28 tablet/kutu

c) Paroksetin müstahzarları:
- Noktürn Film Tablet (Sanovel): 10 mg, 20 mg, 30 mg ve 40 mg paroksetin, 28 tablet/kutu
- Paxil Film Tablet (GlaxoSmithKline): 20 mg paroksetin, 28 ve 56 tablet/kutu
- Paxera Film Tablet (Ali Raif): 10 mg, 20 mg, 30 mg ve 40 mg paroksetin, 28 ve 56 tablet/kutu
- Paxotin Film Kaplı Tablet (Adeka): 20 mg paroksetin. 14 ve 28 tablet/kutu
- Seroxat Film Tablet (Novartis): 20 mg paroksetin,14 ve 28 tablet/kutu

d) Fluvoksamin maleat müstahzarları:
- Faverin (Abbott) : 100 mg fluvoksamin, 30 tablet/ kutu
- Fluvamtema Film Tablet (Med-İlaç): 100 mg fluvoksamin, 30 tablet/ kutu
- Revoksin Film Tablet (Dr. F. Frik): 100 mg fluvoksamin, 30 tablet/ kutu

e) Sitalopram müstahzarları:
- Cipram Film Tablet (Lundbeck): 20 mg sitalopram, 28 tablet/kutu
- Citara Film Tablet (Actavis): Citrex Film Tablet (Deva): 10 mg, 20 mg ve 40 mg sitalopram, 28 tablet/kutu
- Citol Film Tablet (Abdi İbrahim): 20 ve 40 mg sitalopram, 28 ve 56 tablet/kutu
- Citrex Film Tablet (Deva): 10 mg, 20 mg ve 40 mg sitalopram, 28 tablet/kutu
- Citrex Oral Damla (Deva): 40 mg sitalopram/ml, 15 ml şişe/kutu –

f) Essitalopram müstahzarları:
- Cipralex Film Tablet (Lundbeck): 10 mg essitalopram, 28 ve 56 tablet/kutu; 20 mg essitalopram, 28 tablet/kutu
- Cipralex Oral Damla (Lundbeck): 10 mg essitalopram/ml, 15 ml şişe/kutu
- Citoles Film Tablet (Abdi İbrahim): 5 mg essitalopram, 28 tablet/kutu; 10 mg essitalopram, 28 ve 56 tablet/kutu; 20 mg essitalopram, 28 ve 56 tablet/kutu
- Citoles Oral Damla (Abdi İbrahim): 10 mg essitalopram/ml, 15 ml şişe/kutu
- Esloreks Film Tablet (Zentiva): 10 mg ve 20 mg essitalopram, 28 ve 84 tablet/kutu
- Losiram Film Tablet (Bilim): 10 mg ve 20 mg essitalopram, 28, 56 ve 84 tablet/kutu

3. MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Moklobemid müstahzarları:
- Aurorix Film Tablet(Roche) : 150 mg ve 300 mg moklobemid, 30 tablet/kutu.

b) Nialamid müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

c) İzokarboksazid müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

4. LİTYUM KARBONAT MÜSTAHZARLARI
- Lithuril Kapsül (Koçak) : 300 mg lityum karbonat, 100 kapsül/kutu

5. KARBAMAZEPİN MÜSTAHZARLARI
- Bak 68. Konunun sonu

6. ANTİMANİK VE/VEYA ANTİDEPRESAN DİĞER İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Trazodon müstahzarları:
- Desyrel Tablet (Çınay): 50 ve 100 mg trazodon, 30 tablet/ kutu

b) Mianserin müstahzarları:
- Tolvon (Merck Sharp & Dohme) : 10 mg mianserin, 30 tablet/ kutu; 30 mg mianserin tablet, 14 tablet/ kutu

c) Mirtazapin müstahzarları:
- Mirtaron Film Tablet (Zentiva): 30 mg mirtazapin, 14 ve 28 tablet/kutu
- Remeron Tablet (Merck Sharp & Dohme): 30 mg mirtazapin, 14 ve 28 tablet/kutu; 45 mg mirtazapin, 28 tablet/kutu
- Remeron Oral Solüsyon (Merck Sharp & Dohme): 15 mg mirtazapin /ml, 66 ml şişe/kutu
- Redepra Film Tablet (Mustafa Nevzat): 15 mg mirtazapin, 28 tablet/kutu; 30 mg mirtazapin, 14 ve 28 tablet/kutu; 45 mg mirtazapin 28 tablet/kutu
- Zestat Ağızda Eriyen Tablet (Abdi İbrahim): 15 mg, 30 mg ve 45 mg mirtazapin, 30 tablet/kutu
- Zestat Oral Çözelti (Abdi İbrahim): 15 mg mirtazapin /ml, 66 ml şişe/kutu

d) Venlafaksin müstahzarları:
- Efexor XR Mikropellet Kapsül (Pfizer): 37.5 mg, 75 mg ve 150 mg venlafaxin, 28 kapsül/kutu
- Venegis XR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül (Egis): 37.5 mg, 75 mg ve 150 mg venlafaxin, 28 kapsül/kutu
- Veniba XR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül (Bilim): 37.5 mg, 75 mg ve 150 mg venlafaxin, 28 kapsül/kutu

f) Milnasipran müstahzarları:
- İxel Kapsül (Janssen-Cilag): 25 mg milnasipran, 28 kapsül/kutu ve 50 mg milnasipran, 56 kapsül/kutu

g) Bupropiyon müstahzarları:
- Wellbutrin XL Yavaş Salımlı Film Tablet (GlaxoSmithKline): 150 ve 300 mg bupropiyon, 30 tablet/kutu

h) Duloksetin müstahzarları:
- Cymbalta Kapsül (Lilly): 30 mg ve 60 mg duloksetin, 28 kapsül/kutu

i) Reboksatin müstahzarları.
- Edronex Tablet (Pfizer): 4 mg reboksatin , 60 tablet/kutu

j) Trazodon müstahzarları:
- Desyrel Tablet (Çınay): 50 ve 100 mg trazodon, 30 tablet/ kutu

k) Amineptin müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

l) Tianeptin müstahzarları:
- Stablon Tablet (Servier): 12.5 mg tianeptin, 60 tablet/kutu

m) Nöroleptik müstahzarları:
- Bak. 62. Konunun sonu.

n) Valproik müstahzarları:
- Bak. 68. Konunun sonu

o) Aiprazolam müstahzarları:
- Bak. 59. Konunun sonu.

p) L-Triptofan müstahzarları
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

64. Konu
OPİOİD ANALJEZİKLER

Ağrı ile İlgili Açıklamalar ve Analjezik Etkinin Temelleri • Ağrı ile İlgili Anatomik, Fizyolojik Farmakolojik Kavramlar • Endojen Opioid Peptidler ve Opioid Reseptörleri • Opioid Analjeziklerin Sınıflandırılması • 1. Morfin • Farmakokinetiği • Farmakolojik Etkileri • Kullanılış • Morfine Tolerans ve Bağımlılık • Kodein • Morfinin Yarı–sentetik Türevleri • 2. Sentetik Agonistler • Meperidin (Petidin) • Fentanil, sufentanil ve alfentanil • Difenoksilat, loperamid, tilidin (tilidat) hidroklorür ve diğer fenilpiperidin türevleri • Metadon • Diğer Difenilpropilamin Türevleri • Dekstropropoksifen (Propoksifen) • 3. Agonist-Antagonist Opioidler (Karma Etkili Opioidler) • Buprenorfin • Tramadol • Pentazosin • Butorfanol, nalbufin, propiram fumarat ve nalorfin • Opioid Antagonistleri, Nalokson • Naltrekson • Opioid Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi ile İlgili Açıklamalar • Opioid Analjeziklerin Kullanılış Yerleri • Kanser Ağrısının Tedavisi • Opioid Analjezik İlaç Türetiminin Kontrolu • Opioid Analjeziklere Tolerans ve Bağımlılık • Opioid Analjezik Bağımlılılarının Tıbbi Bakımı • Müstahzar Örnekleri •

Bu gruptaki ilaçlara **narkotik analjezikler** de denilir. Opioid adı, opyum (afyon)'dan gelir: sözcük anlamı "afyonumsu" veya "afyon benzeri" demektir. Afyon, haşhaş (Papaver somniferum) bitkisinin yaş meyve kapsülünün (halk arasındaki adıyla "kelle"sinin) çizilmesi ile çıkan özsuyunun kurutulmuş şeklidir; içinde %10 dolayında morfin bulunur. Afyon ve opioid ilaçlar güçlü analjezik etki ile birlikte santral sinir sistemi (SSS) üzerinde oldukça yaygın depresif etki yaparlar; mutad olarak hepsinde az veya çok, keyif verici madde olarak kötüye kullanılma ve ilaç bağımlılığı yapma potansiyeli vardır. Yaygın depresif etkileri nedeniyle verilen dozun büyüklüğüne göre artan şiddette **narkoz** hali meydana getirirler. Narkoz deyimi, bu sözcüğün geniş anlamıyla, SSS'nin, ilacın dozunun artmasına bağlı olarak gelişen ve uyuşukluk ("drowsiness") ve sedasyon halinden koma haline kadar değişen bir şiddette genel depresyonunu ifade eder. Opioidler, olağan dozlarda verildiklerinde uyuşukluk veya sedasyon hali ve bazen stupor (kendinden geçme) hali meydana getirirler. Opioidlerin, aspirin–benzeri NSAİİ'lerden (bkz. 66. Konu) farklı olarak **antipiretik veya antiinflamatuvar etkileri yoktur**. Yaptıkları **analjezi** (ağrı duyumsamama) terapötik dozlarda tamamiyle santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin bir sonucudur ve bazı deneysel durumlar dışında periferik bir etkiye bağlı değildir. Morfin ve kodein gibi doğal alkaloidlerle onların yarı–sentetik türevlerine **opiyatlar** denilir.

AĞRI İLE İLGİLİ AÇIKLAMALAR VE ANALJEZİK ETKİNİN TEMELLERİ

Ağrı ile ilgili anatomik, fizyolojik ve farmakolojik kavramlar

Ağrı genellikle doku zedelenmesine bağlı yani nosiseptif nitelikte bir duygudur. **Akut ağrı** daima nosiseptif niteliktedir, neden olan lezyon ile ağrı arasında zaman, yer ve şiddet bakımından yakın bir ilişki vardır. **Kronik ağrı** çoğu olguda, fakat olguların tümünde değil, nosiseptif niteliktedir (kanser ağrısı ve romatizmal ağrıda olduğu gibi); bazı olgularda ise kronik ağrı deaferentasyon ağrısı şeklindedir. **Deaferentasyon** ağrısı veya nöroleptik ağrı periferik ve santral sinir sisteminde ağrı yolakları üzerindeki sinir lifleri veya nöronlardaki bozukluğa (tümör tarafından tahrip edilme, diyabetik nöropati ve diğer nöropatiler gibi) bağlıdır ve bazı tiplerinde ağrılı bölgede sempatik innervasyonun bozukluğunu gösteren ciltte renk değişikliği, sıcaklık azalması ve kıl kaybı gibi değişiklikler olur (kozalji ve postherpetik nöraljide olduğu gibi); fakat talamik sendrom (santral ağrı) ve **periferik nöropatilerde** sempatik komponent belirgin değildir. Deaferentasyon ağrısına karşı opioidlerden başka antidepresanlar (amitriptilin gibi) ve antiepileptikler de (gabapentin gibi) yararlı olurlar; bu tür ağrı bıçak saplanması ("stabbing") niteliğinde ise, karbamazepin veya fenitoin gibi antiepileptikler de yararlı olabilir. **Psikojenik ağrı,** ya ağrıyı açıklayabilecek organik bir neden olmaksızın ortaya çıkan somatik şikayetler şeklinde olur (somatoform bozukluk) veya varolan organik lezyona göre şiddet ve süre bakımından orantısız derecede abartılmış bir ağrı (anormal hastalık davranışı) şeklinde olur; ikinci şekli birinciden daha sık görülür. Analjezik ilaçlar psikojenik ağrıya karşı etkili değildir. Psikojenik ağrı bazen depresyonlu hastalarda ortaya çıkar ve antidepresan ilaçlarla depresyonun tedavi edilmesi ağrıyı da ortadan kaldırır. Akut veya kronik nosiseptif ağrılar hafif derecede ise kural olarak antiinflamatuvar analjezikler ile tedavi edilir; bunlar özellikle ağrı, dokudaki inflamasyona bağlı ise, daha etkili olurlar. Şiddetli akut ağrılarda ve kronik kanser ağrısında güçlü narkotik analjezikler kullanılır. Ancak şiddetli ağrı (gut krizinde olduğu gibi) inflamasyona bağlı ise antiinflamatuvar analjezikler kullanılır.

Ağrının elektrofizyolojik niteliği hakkında bir görüş birliği yoktur. Bu konuda esas olarak iki zıt görüş bulunmaktadır: **özgüllük (spesifisite) teorisi ve impuls kalıbı (pattern) teorisi.** Birinci teoriye göre ağrı duygusunu doğuran impulsun, zedelenen yapıdan santral sinir sistemine iletimi ve sonra kortekse ulaşması, tıpkı görme ve işitme duyularında olduğu gibi, her biri ağrıya özgü olan yapılar (ağrı reseptörleri, her biri ağrılı uyarılara özgü olan periferik sinir lifleri, santral sinir sistemi traktusları ve ara–çekirdekleri) aracılığı ile olmaktadır. İkinci teori ise özel ağrı reseptörlerinin, sinirlerinin ve iletim sisteminin olmadığı esasına dayanır; buna göre ağrı özgül-olmayan periferik reseptörlerin ve sinir liflerinin şiddetli bir şekilde (fazla sayıda sinir lifinde yüksek frekansta impuls deşarjı meydana gelecek şekilde) stimüle edilmesinin sonucudur. Birinci teori deneysel bulgulara daha uygun düştüğünden genellikle kabul edilen görüşü temsil etmektedir.

Ağrı impulsları dokulardan **A–delta** (myelinli) büyük çaplı ve **C grubu** (myelinsiz) ufak çaplı duyusal sinir lifleri içinde omuriliğin arka boynuzunda substantia gelatinosa'daki ikinci nöronlara taşınır. Bu liflerin hücre kısmı

yani birinci sıra ağrı nöronu omurilik arka köklerindeki **spinal gangliyonlarda** bulunur. Dokunma, derin duyu ve diğer bazı duyu modalitelerini periferden omuriliğe taşıyan kalın A–alfa liflerinin ağrı yolları ile direkt bir ilişkisi yoktur (dendrit olan bu liflere ait spinal gangliyon hücresinden çıkan aksonlar bulbusta n. cuneatus ve n. gracilis'te sonlanırlar). Baş bölgesinden çıkan ağrılı impulslar periferden trigeminus siniri tarafından spinal gangliyon eşdeğeri bir duyusal gangliyon olan Gasser gangliyonuna taşınır ve ondan sonra beyin sapındaki trigeminus çekirdeğine ulaştırılır.

Omuriliğin arka boynuzundaki **substantia gelatinosa'da** sonlanan, ağrı ile ilgili sinir liflerinin uçlarından uyarının ikinci ağrı nöronlarına aşırımının ("transmission"), bu uçlardan salıverilen nörotransmiter olan **P maddesi** ve benzeri nörokininler veya glutamat tarafından yapıldığına inanılmaktadır (bkz. 54. Konu). S. gelatinosa'da birinci (diğer adıyla birinci sıra) nöron ucu ve ikinci (diğer adıyla ikinci sıra) nörondan başka, ağrı ile ilgili olan üçüncü bir nöronal oluşum da vardır; bu, **enkefalinerjik ara–nöronlardır** (bkz. Şekil 54.8, 54. Konu). Söz konusu ara–nöronlar birinci nöronun presinaptik ucuyla aksoaksonik sinaps yaparlar; ara–nöronlardan salıverilen **enkefalin pentapeptidler,** delta ve mü opioid reseptörler aracılığı ile hem presinaptik inhibisyon (nörotransmiter salıverilmesinde azalma) ve hem de postsinaptik inhibisyon yaparak birinci ağrı nöronundan ikinciye impuls (uyarı) aşırımını, baskı altında tutarlar. Enkefalinerjik nöronlar aşağıda sözü edilen **supraspinal inici–yolak** tarafından aktive edilirler.

S.gelatinosa'daki ikinci ağrı nöronu aksonları omurilik düzeyinde kontralateral tarafa geçerek omurilik beyaz cevherinin anterolateral funikulusunda seyreden iki çıkıcı yolak oluşturur: (i) **Spinotalamik yolak (neo–spinotalamik yolak):** Beyinde medyal lemniskus içinden geçerek talamusun ventral posterolateral nukleusunda sonlanır. Beyin sapından geçerken mezensefalon hizasında **periakvaduktal gri maddeye** yan dallar verir. Talamusun ventral posterolateral nukleusunda bulunan üçüncü (diğer adıyla üçüncü sıra) nöronun aksonları **post–santral girusa** (yani somestetik kortekse) gider. Bu yolak ağrının yer, şiddet ve zaman gibi ayırt–ettirici (diskriminatif) boyutları ile algılanmasını sağlar. (ii) **Spinoretikülodiensefalik polisinaptik yolak:** Bu yolağı oluşturan aksonların büyük kısmı beyin sapının alt kısmında medyal retiküler formasyondaki nöronlarda sonlanırlar, az bir kısmı (paleospinotalamik lifler) talamusun medial, intralaminer ve posterior nukleuslarında sonlanır. Retiküler formasyondaki hücrelerin aksonları da kendilerine ulaşan uyarıyı polisinaptik bir yolak üzerinden adı geçen talamik nukleuslara iletirler. Bu talamik nukleuslar korteksin her tarafına giden ve EEG'deki elektriksel uyançtan sorumlu olan **talamokortikal difüz projeksiyonun** kaynağını oluştururlar. Bu yolak, hipotalamusu ve medyal ön beyin demeti üzerinden limbik sistemi de uyarır. Spinoretikülodiensefalik yolak ve onun devamı, ağrının algılanmasında değil, ağrı reaksiyonunun afektif (duygulanımla, diğer adıyla duygudurumla ilgili) ve otonomik komponentleri eşliğinde oluşmasında rol oynar; başka bir deyişle ağrının duygudurumda yaptığı değişikliğin (ızdırabın) anatomik temelini oluşturur.

Spinotalamik traktus ve medyal lemniskus beyin sapının rostal kısmında kesilirse, periferden gelen ağrılı uyarılar deney hayvanlarında davranışsal eksitasyon veya elektroensefalogramda desenkronizasyon (elektriksel uyanç) yapmakta devam ederler. Oysaki bu iki yolağa dokunmadan sadece beyin sapındaki retiküler formasyon tahrip edilirse, asandan retiküler aktifleyici sistem bozulur ve vücudun periferine uygulanan ağrılı uyarılar davranışsal eksitasyon ve elektroensefalogramda desenkronizasyon yapmazlar.

Son yıllarda pozitron emisyon tomografisi yöntemiyle insanlarda yapılan incelemeler, ağrılı uyarılarla beyinde aktive edilen yukarı bölgelerin anterior gyrus cinguli (singulat girus), talamus ve lantiküler nukleus olduğunu göstermiştir.

Ağrılı durum ya da **ağrı sendromu iki komponentten oluşur:** (i) Ağrının duyulması ve algılanması (ağrının duyusal ve kognitif komponenti); (ii) Ağrıya karşı reaksiyon (ağrının afektif komponenti): bu, endişe, anksiyete, korku, panik ve otonomik sistemle ilgili çeşitli belirtilerden ibarettir. Ağrı ileri derecede subjektif nitelik gösteren, kişiye göre ve içinde meydana geldiği koşullara göre değişiklik gösteren bir duygulanım halidir. Bazı koşullarda pek fark edilmeyen ağrılı uyarılar, başka koşullar altında aynı kişide dayanılmaz derecede ağrı yapabilir. Bu nokta savaş koşulları altındaki yaralı askerlerin analjezik gereksinimi ile hastanede elektif ameliyat yapılmış sivil hastaların postoperatif analjezik ilaç gereksinimini karşılaştırmak suretiyle objektif olarak incelenmiştir. Sonuç olarak birinci durumda analjezik gereksinimi, ikinci durumdakinden hayli az bulunmuştur. Bu fark savaşan askerin maruz kaldığı stresin ağrıyı azaltması ve vücutta **ağrı modülatörü bir sistemi** uyarması ile açıklanabilir. Kişiler arasında aynı koşullar altında bile ağrıya duyarlık fark gösterir; bunun biyolojik temeli tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak iki farklı fare ırkı üzerinde yapılan bir incelemede (Moskowitz ve Goodman, 1985), ağrıya duyarlık farkının farelerin periakvaduktal gri maddesindeki μ_1 reseptörlerin sıklığındaki fark ile ilişkili olabileceğini gösteren dolaylı kanıt elde edilmiştir. Şöyle ki reseptör sıklığı düşük olanlarda morfin yeterli bir analjezi yapamadığı halde, reseptör sıklığı fazla olan ırkta morfin yeterli bir analjezi yapmıştır. Buna dayanarak, ağrı modülatörü endojen opioid peptidlerin yetersizliği ve / veya bu sistemin aktivasyonu sonucu ağrının algılanmasının azaltılmasına aracılık eden endojen opioid reseptörlerinin sıklığının yetersizliği; bireyi ağrıya karşı diğer bireylere göre daha duyarlı kılabilir şeklinde bir varsayım yapılabilir.

İnici ağrı–baskılama (ağrı supresyonu) yolakları (antinosiseptif retikülospinal sistem): Mezensefalonda Sylvius kanalının (aquaductus Sylvii'nin) çevresinde yerleşmiş nöronlardan oluşan **periakvaduktal gri maddenin** (PAG) elektriksel stimülasyonu veya opioid reseptörlerinden zengin olduğu saptanan bu bölgeye morfin injeksiyonu, ya da glutamat veya N–metil–D–aspartat (NMDA) injeksiyonu analjezik etki oluşturur. Bu olaylara bağlı analjezi morfin antagonisti naloksonla veya glutamat NMDA reseptörü antagonisti ilaçlarla azaltılır veya ortadan kaldırılır. Çevredeki diğer mezensefalik yapıların (süperior col-

liculus'un derin tabakaları gibi) elektriksel stimülasyonu da analjezi yapar. Sözü edilen etkenlere bağlı analjezi, supraspinal merkezlerden omuriliğin arka boynuzuna inen ve orada substantia gelatinosa (SG)'de birinci sıra ağrı nöronunun akson ucu ile ikinci sıra ağrı nöronu arasındaki sinapslarda aşırımı presinaptik ve postsinaptik etkileri ile inhibe eden **inici ağrı–baskılama yolaklarının** ("descending pain suppression pathways") **aktive edilmesi**ne bağlıdır. Bu yolaklar SG'deki sinaptik etkilerini salıverdikleri **serotonin** ve **noradrenalin** gibi nöromediyatörlerle doğrudan yapabilecekleri gibi, oradaki kısa aksonlu enkefalinerjik ara nöronları aktive ederek dolaylı biçimde de yapabilirler.

Bu yolakların en az **üç bölümü** vardır: **(i) PAG'deki nöronlardan başlayan ve medulla oblongata retiküler formasyonundaki nucleus raphe magnus (NRM)'de sinaps yapan yolak:** PAG'den NRM'ye gelen aksonların oradaki uçlarında nöromediyatör olarak enkefalinlerin salıverildiği sanılmaktadır. NRM'deki akson uçlarında ayrıca P maddesi ve tirotropin salıverici hormon (TRH) gibi nöromediyatörler de bulunmuştur. NMR'deki nöronların aksonları,omuriliğin arka boynuzuna ve trigeminus sinirinin duyusal çekirdeğine uzanırlar. Bu aksonların ucundan nörotransmiter olarak **serotonin** salıverilir. Stres analjezisinin, hipotalamusun n.arcuatus'undan PAG'ye gelen β–endorfinerjik lifler tarafından bu sistemin aktive edilmesi sonucu oluştuğuna inanılmaktadır. **(ii) Pons ve medulla oblongata'da retiküler formasyonun medyal kısmındaki nukleus reticularis gigantocellularis ve nucleus reticularis paragigantocellularis'tan başlayan ikinci yolak:** Bu yolağı oluşturan lifler **noradrenerjik** nitelikte olup omurilik arka boynuzunda sonlanırlar. Sıçanlarda yapılan incelemeler, adı geçen iki çekirdeğin lokal morfin injeksiyonuna PAG den çok daha duyarlı olduklarını göstermiştir. Bu noradrenerjik mekanizmanın lokal uygulanan klonidin tarafından aktivasyonu analjezi yapar; benzer şekilde selektif noradrenalin geri-alım inhibitörü antidepresan ilaçların analjezik etki potansiyeli vardır. İntratekal uygulanan alfa–adrenerjik blokörler ise opioid analjezisini azaltırlar. **(iii)** Ayrıca **locus coeruleus** da, inici bir **noradrenerjik** yolak aracılığı ile omurilik arka boynuzunda ağrılı impulsların aşırımını modüle eder. Son zamanlarda beyin sapındaki dorsal raphe nucleus'undan omurilik arka boynuzuna inen serotonerjik ve enkefalinerjik bir yolağın varlığı da gösterilmiştir. Serotonerjik sistemin morfin analjezisi ile ilişkisine 54. Konuda değinilmiştir.

Yukarıda sayılan yerlerde bulunan ve omurilik arka boynuzunda ve trigeminus duyusal çekirdeğindeki ağrı ile ilgili sinapslarda inhibitör etki yapan aksonların çıktığı beyin sapındaki nöronlar üzerinde, morfin ve benzeri ilaçlarla aktive edilen μ_1 reseptörler bulunur. Bu yerlerdeki reseptörlerin aktivasyonu ile oluşan analjezi **supraspinal analjezi** adını alır.

Yukarıda belirtilen her üç inici yolak da omurilik arka boynuzunun ve trigeminus duyusal çekirdeğinin substantia gelatinosa'sındaki enkefalinerjik ara–nöronlarla sinaps yaparlar ve onları aktive ederler. Kısmen onlar aracılığı ile kısmen de doğrudan ağrı impulslarının spinal düzeydeki aşırımlarını baskılarlar. Bu yolaklar **ağrının giriş-kapısındaki ("gate") supraspinal kontrolu**nun anatomik temelini oluştururlar.

Esrarın aktif maddesi olan THC'nin etkisinde rol alan endojen kanabinoid sistem de (bkz. 54. Konu) ağrı yolaklarının modülasyonunda ikincil bir etkinlik gösterebilir. Bu olay, mezensefalonda, periakvaduktal gri maddede bulunan ve ağrının supraspinal kontrolu ile ilgili nöronların endojen kanabinoidlerle ilişkili CB_1 reseptörlerinin aktivasyonu üzerinden olabildiği gibi omurilikte ağrılı uyarının aktarılmasında rol oynayan nöronların ve periferik sinir uçlarının CB_1 reseptörlerinin aktivasyonu ile de olabilir (Golan ve diğ., 2008).

Morfinin analjezik etkisinin yeri: Morfin ağrı yolakları üzerindeki sinapsları hem **spinal** ve hem de **supraspinal** düzeyde etkiler. Spinal düzeyde morfin'in etki yerinin omuriliğin arka boynuzunda birinci ağrı (duyusal) nöronu ile ikinci nöron arasındaki sinaps olduğu sanılmaktadır. Buradaki sinapsın niteliği Şekil 54.7'de daha ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Morfin bu sinapsta **presinaptik opioid reseptörlerini** (özellikle mü reseptörleri) aktive etmek suretiyle presinaptik inhibisyon yapar. Morfinin ve benzeri ilaçlarm, beyin sapında bulunan ve bundan önceki bölümde sayılan çekirdeklerin içine lokal injeksiyonuna bağlı supraspinal analjezi, daha önce değinildiği gibi, bu yerlerden omurilik arka boynuzuna ve trigeminusun duyusal çekirdeğine giden inici inhibitör yolakların aktivasyonuna bağlıdır. Supraspinal analjeziye, beyin sapı düzeyinde esas olarak μ_1 reseptörler aracılık eder. Morfinin supraspinal analjezi oluşturmasında kısmen talamustaki nöronlardaki ve diğer bazı subkortikal yapılardaki etkisinin katkısı da vardır. Morfin'in talamus'un spesifik çekirdeklerindeki impuls aşırımını inhibe etmediği, buna karşılık periferik uyarılarla non–spesifik talamus çekirdeklerinde meydana getirilen aksiyon potansiyellerini inhibe ettiği bildirilmiştir. Morfinin talamus üzerindeki analjezik etkisine de, beyin sapında olduğu gibi μ_1 reseptörler aracılık eder.

Morfin ve benzeri ilaçların; klinikte intratekal veya epidural uygulanmaları ile oluşturulan analjezi sırasında olduğu gibi, sadece spinal düzeyde etki yapması da analjezi yapması için yeterlidir. Sistemik olarak uygulanan morfin ve benzeri ilaçlar, doğaldır ki hem spinal ve hem de supraspinal düzeydeki etkileri ile kombine analjezi oluştururlar. İntratekal veya epidural olarak omuriliğe lokal uygulanan serotonin ve klonidin de aynı yoldan verilen morfin gibi spinal analjeziye neden olur. Bu iki maddenin enkefalinerjik ara–nöron somaları üzerindeki serotonerjik ve α_2–adrenerjik reseptörleri aktive ederek yani inici inhibitör aksonların ucundan salıverilen nöromediyatör serotonini ve noradrenalini taklit ederek analjezi yapmaları olasıdır.

Morfinin insanda **patolojik ağrı**ya karşı analjezik etkisi, **deneysel ağrı**ya karşı olduğundan çok daha güçlüdür. Deneysel ağrıda, patolojik ağrının aksine, duygudurumla ilişkili (afektif) reaksiyon komponenti ikincil derecede oluşur. Bu ilacın deneysel ağrı eşiği üzerindeki etkisi konusunda çeşitli araştırıcı gruplarının bulguları arasında uyuşmazlık vardır. Opioidlerin çeşitli ağrı tiplerinde ağrı eşiğini yükseltmeleri genellikle gözlenmekte ise de bunun sabit bir bulgu olmadığı kabul edilmektedir. Buna karşılık opioidlerin ağrıya karşı reaksiyonu azalttıkları ve hastanın ağrıya dayancını artırdıkları konusunda tam bir görüş birliği vardır. Bu bilgiler opioidlerin etki yerlerinin kısmen, indirekt duyusal yolak (spinoretikülodiensefalik polisinaptik yolak) üzerinde bulunduğunu düşündürür.

Endojen opioid peptidler ve opioid reseptörleri

Opioid ilaçlar yukarıda açıklandığı gibi SSS'deki nöronlarda nöromediyatör olarak görev yapan endojen opioid peptidlerin etkilediği opioid reseptörlerini aktive ederler, bu reseptörlerin agonist ligandıdırlar. Böylece endojen opioid peptidlerin etkilerini taklit ederek farmakolojik etkilerini oluştururlar; bu arada, tıbbi bakımdan en önemli etkileri olan analjezik etkilerini omurilik ve beyinde ağrılı impuls aşırımını bloke etmek suretiyle yaparlar. **Endojen opioid peptidlerin üç ana grubu** olan proopiyomelanokortin (POMK) sistemi, proenkefalin A sistemi ve pro-enkefalin B sistemi ile bu grupları (sistemleri) oluşturan bireysel peptidlere ve onların etkilerine aracılık eden μ(mü), δ (delta) ve κ (kappa) tipi opioid reseptörlerine 54. Konuda değinilmiştir. Bu reseptör tipleri ile onların prototip agonistleri ve aracılık ettikleri etki ve işlev örnekleri Tablo 64.1'de gösterilmiştir. Bu reseptör tiplerinin yeni nomenklatüre göre adları sırasıyla OP_3, OP_1 ve OP_2 reseptörlerdir.

1990'larda dördüncü opioid peptid grubu olan nosiseptin/orfanin FQ ve benzerleri beyinde bulunmuştur (bkz. 54. Konu); bunların ve özgül reseptörlerinin morfin ve benzeri opioidlerin farmakolojisine katkısı halen belli değildir.

Çeşitli opioid ilaçların mü, kappa ve delta reseptörler üzerindeki etki türleri etraflı bir şekilde incelenmiştir (Tablo 64.2). Bu incelemelerde bazı ilaçların farklı reseptörler üzerinde kalitatif olarak farklı etki yapabileceği bulunmuştur; şöyle ki bunlar reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki gösterebilirler; bu nedenle bu tür ilaçlara agonist- antagonist opioidler adı verilir. **Morfin incelenen reseptör türlerinden mü reseptörler üzerinde güçlü ve kappa reseptörler üzerinde zayıf agonistik etki yapar.** Nalokson ise tam bir antagonisttir ve bütün opioid reseptörlerini bloke eder; ancak etkinliği reseptör türüne göre farklı derecede olur. Naloksonun antagonist etkisine en duyarlı olan reseptör türü mü reseptörlerdir, duyarlık derecesine göre onu delta ve kappa reseptörler izler (bkz. 54. Konu).

Opioid peptidlerin farmakolojik etkileri, morfin ve benzeri ilaçlarınkine yakından benzer. Doğal peptidlere de morfin gibi, deneysel olarak tolerans ve fiziksel bağımlılık oluşturmak mümkündür. Bu iki madde türü arasında çapraz-tolerans ve çapraz-bağımlılık ilişkisi de vardır; birinin uzun süre verildikten sonra kesilmesi ile oluşan yoksunluk sendromunu diğeri ortadan kaldırabilir. Ayrıca supraspinal merkezlerin elektriksel stimülasyonuna bağlı analjezi ile ilaca bağlı analjezi arasında çapraz-tolerans ilişkisi olduğu saptanmıştır.

TABLO 64.1
Opioid reseptör tipleri, bunların prototip agonistleri ve bu reseptörler aracılığı ile oluşan etkiler veya katkıda bulundukları reseptörler

Reseptör tipi	Prototip agonistler	Başlıca etki/fonksiyon örnekleri
Mü(μ)(OP_3) μ_1	Beta-endorfin Morfin ve diğer opiyatlar	Supraspinal ve spinal analjezi Beyinde asetilkolin turnoverinin yavaşlatılması Prolaktin salgılanması Katalepsi Beslenme, öğrenme ve bellek[1] İmmün fonksiyonların düzenlenmesi[1]
μ_2	Morfin ve diğer opiyatlar	Solunum merkezinin inhibisyonu Gastrointestinal transitin yavaşlatılması Beyinde dopamin turnoverinin yavaşlatılması Kardiovasküler sistemin santral kontrolu Kobay ileumunda kolinerjik aşırımın presinaptik inhibisyonu (biyoesey için kullanılabilir) Beslenme
Delta (δ) (OP_1)	Enkefalinler	Solunum merkezinin inhibisyonu Kardiyovasküler sistemin santral kontrolu Beyinde dopamin turnoverinin yavaşlatılması Spinal ve supraspinal analjezi Kognitif fonksiyonlar İmmün fonksiyonların düzenlenmesi Fare vas deferensinde noradrenerjik aşırımın presinaptik inhibisyonu (biyoesey için kullanılabilir) Gastrointestinal motilitenin düzenlenmesi
Kappa(K) (OP_2)	Pentazosin Butorfanol Nalbufin ve Dinorfinler	Spinal ve supraspinal analjezi Sedasyon Disfori ADH salgılanmasının inhibisyonu (diürez) Diğer bazı hipofiz hormonlarının salgılanmasının düzenlenmesi Beslenme

1. Hangi mü alttipi ile ilişkili olduğu belli değildir.

TABLO 64.2

Agonist, antagonist ve karma agonist –antagonist gruptan opioid ilaçlara ait örnekler ve opioid reseptörler üzerindeki etki çeşitleri[1]

İlaç	Reseptör tipi		
	Mü (OP_3)	Kappa (OP_2)	Delta (OP_1)
Agonist:			
Morfin	Ag[2]	Ag (zayıf)	Etkisiz
Fentanil	Ag	Etkisiz	Etkisiz
Sulfentanil	Ag	Ag (zayıf)	Ag (zayıf)
Antagonist:			
Nalokson	Ant	Ant	Ant (zayıf)
Naltrekson	Ant	Ant	Ant (zayıf)
Agonist–antagonist:			
Pentazosin	Ag	Ag	Etkisiz
Butorfanol	PAg	Ag	Etkisiz
Nalorfin	Ant	Ag (zayıf)	Etkisiz
Buprenorfin	PAg	Ant	Etkisiz

1. Jaffe ve Martin (1990)'dan kısmen değiştirilerek hazırlanmıştır.
2. Ag : agonistik etki. Ant: antagonistik etki, PAg : parsiyel agonistik etki.
3. Başta pentazosin olmak üzere agonist–antagonist ilaçlar tabloda belirtilen reseptörlerden başka iki bağlanma yerine daha bağlanabilirler. Bunlardan biri, glutamat NMDA reseptör kompleksindeki fensiklidin bağlanma yeridir (bak. 54. Konu); diğeri ise mahiyeti tam olarak bilinmeyen " **sigma reseptörler**"dir. Bu ilaçların psikotomimetik yan tesirlerinin kısmen; bu iki yere bağlanmaları ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Deney hayvanlarına uzun süre nalokson verilmesi ile beyinde opioid reseptör sayısı artar (upregulation) ve agonistlere aşırı–duyarlık gelişir. Agonist ilaçlarla uzun süren tedavi ise opioid reseptörlerinde sayı ve duyarlık bakımından azalma ("downregulation" ve desensitizasyon) oluşturur.

Opioid ilaçların etkilerini opioid reseptörleri doğrudan aktive ederek yapmaları yanında peptiderjik sinir uçlarından **opioid peptidleri salıvermek suretiyle** dolaylı olarak yapmaları da mümkündür. Farelerde morfine bağlı analjezik etkinin opioid peptid salıverilmesi suretiyle oluşabileceğini gösteren bulgular elde edilmiş olmakla beraber bu tür bir etki mekanizması tartışmalı durumdadır. Fakat alkolün yaptığı psikomotor bozuklukta ve intoksikasyon belirtilerinde bu maddenin opioid peptidlerin salıverilmesine neden olmasının payı bulunabilir. Aynı durum esrarın ve kannabinoid maddelerin, ayrıca bazı genel anasteziklerin farmakolojik etkilerinin oluşmasında da kısmen rol oynayabilir (bkz. 54. ve 55. Konular).

Beyinde bazı merkezleri **elektriksel olarak stimüle etmek** suretiyle endojen opioid sistemini aktive etmek ve böylece dışardan narkotik analjezik ilaç verilmiş gibi analjezi oluşturmak mümkündür. Bu stimülasyon ya periakvaduktal gri madde, raphe nukleusları (bu arada n. reticularis gigantocellularis) ve locus coeruleus'a elektrod yerleştirmek suretiyle deney hayvanlarında doğrudan yapılır veya insanda akupunktur ve elektroakupunktur uygulamasında olasılıkla olduğu gibi dolaylı (refleks) olarak yapılır. Bütün bu durumlarda meydana gelen analjezik etki nalokson ile ortadan kaldırılır. Ancak naloksonun normal durumda insana injeksiyonu hiperaljezi oluşturmaz; bu gözleme dayanarak ağrı yollarının inhibisyonu ile görevli opiyaterjik sinirlerin tonik bir etki göstermedikleri, fakat duruma–bağımlı fazik bir etkinlik gösterdikleri sanılmaktadır.

Opioid ilaçların hedef nöronlar düzeyindeki etkisinde rol oynayan transmembranal transdükleme mekanizmaları: Nöronların içine intraselüler kayıt elektrodları sokmak suretiyle yapılan elektrofizyolojik incelemeler, opioid peptidlerin ve morfin ve benzeri ilaçların nöronlarda hiperpolarizasyon ve inhibitör etki yaptığını göstermiştir. Öte yandan bu peptidler veya ilaçların beyinde belirli nöron topluluklarını veya merkezleri stimüle ettikleri bilinmektedir. Bireysel nöron düzeyindeki etkiyle nöron topluluğu düzeyindeki zıt yönlü etki bir çelişkiyi göstermez; çünkü nöron topluluklarında söz konusu maddelerin yaptığı eksitatör etki, inhibitör nöronlar düzeyinde yaptıkları inhibitör etkiye yani disinhibisyon ("inhibisyonun inhibisyonu") olayına dayanır. İnhibitör bir nöronun inhibe edilmesi, o nöronun inhibe ettiği nöronun eksitasyonu ile sonuçlanır.

Söz konusu peptid ve ilaçların nöron düzeyindeki inhibitör etkilerine aracılık eden üç transmembranal transdükleme mekanizmasının varlığı gösterilmiştir: **(i) Adenilil siklazm inhibisyonu:** Opioid reseptörlerin her üç alt–tipi de G_i ve olasılıkla G_0 proteinleri aracılığı ile nöronlarda adenilil (adenilat) siklazı inhibe eder ve sAMP düzeyini düşürür. İnhibitör etki nöronda sAMP düzeyinin azalmasına bağlıdır. **(ii) Nöron membranındaki voltaja–bağımlı kalsiyum kanallarından hücreye Ca^{2+} girişinin azaltılması:** Bu etki sonucu akson uçlarında veya nöron somalarında intraselüler Ca^{2+} düzeyinin düşmesi, sözkonusu maddelerin inhibitör etkilerine katkıda bulunur. Bu tür transdükleme mü reseptörleri için gösterilmiştir. Bu etkiye mü opioid reseptörler tarafından aktive edilen G_i proteinleri aracılık eder. Nöron içinde Ca^{2+} düzeyinin deneysel olarak yükseltilmesi inhibisyonu antagonize eder. **(iii) G_i proteini aracılığı ile nöron membranındaki K^+ kanallarının açılması (K^+ konduktansının artırılması):** Mü ve

delta reseptörlerin aktivasyonu, nöronlarda bu olay sonucu hiperpolarizasyon (inhibisyon) yapar. Bu konuda ilave bilgi için bkz. 11. Baskı s. 800.

Opioid analjeziklerin sınıflandırılması

Opioid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliği dikkate alınarak aşağıdaki gruplara ayrılarak sunulmuştur: (i) Morfin, kodein ve yarısentetik türevleri **(opiyatlar),** (ii) **Sentetik agonistler,** (iii) Agonist–antagonist opioidler **(karma etkili opioidler).** Sonunculara **karma agonist–antagonistler** (mixed agonist–antagonist) adı da verilir. Narkotik analjeziklerin antidotu olarak kullanılan saf **antagonist ilaçlar** en sona ayrı bir bölüm olarak konulmuşlardır.

1. MORFİN, KODEİN VE YARI SENTETİK TÜREVLERİ

Yukarıda belirtildiği gibi bunlara tek kelimeyle **opiyat'lar** adı verilir. Morfin ve kodein ilk zamanlar afyon (opyum)'dan elde edilmişlerdir. Morfin, opyum içinde en yüksek oranda bulunan alkaloiddir. Türkiye 1972 yılına kadar dünyanın belli başlı opyum üreticisi ülkelerinden biri idi. O tarihten sonra haşhaş (Papaver somniferum) bitkisinin kapsülünün çizilmesi ve bu şekilde opyum elde edilmesi yasaklanmıştır. Halen Türkiye'de opiyatlar, Bolvadin'de Toprak Mahsulleri Ofisince işletilen fabrikada, kurutulmuş ve ezilmiş haşhaş kapsülünden, önce haşhaş konsantresi ("poppy concentrate") elde edildikten sonra, ondan ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilir. Opyum üretmeyi sürdüren Hindistan hariç, diğer üretici ülkelerde de üretim bu şekilde yapılmaktadır.

Haşhaş bitkisinin hamur işi yiyeceklere susam gibi serpilen veya haşhaş yağı yapımında kullanılan tohumlarında morfin çok az miktarda da olsa bulunur; bu maddelerin yenilmesi ile analjezik etki yapacak miktarda morfin vücuda girmez, fakat duyarlı yöntemlerle saptanabilecek miktarda morfinin idrarla çıkmasına neden olabilir.

Haşhaş bitkisinde morfin L–tirozinden başlayarak sentez edilir. Başlıca ara metabolitler sırasıyla koklorin (coclaurine), tetrahidropapaverolin (norlaudanosolin), retikülin, salutaridin, tebain ve kodeindir. Morfinin, bitkilerdekine benzeyen bir sentez yolağı üstünden insan dahil hayvansal organizmalarda beyin, karaciğer ve diğer organlarda az da olsa sentez edilebildiğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Deney hayvanlarında artrit ve açlık gibi durumlarda beyin endojen morfin düzeyinde adaptif artma olduğu ileri sürülmüştür (Benyhe, 1994).

Opyum ve alkaloidleri: Opyum (afyon), giriş kısmında kısaca belirtildiği gibi, haşhaş (Papaver somniferum) bitkisinin olgunlaşmamış meyve kapsüllerinin çizilmesi sonucu sızan süt görünüşündeki sıvının katılaşması ve koyu renk almasıyla oluşan doğal maddedir. Opyum içinde 20'den fazla türde alkaloid bulunur. Farmasötik ve terapötik yönden önemli olan alkaloidler, kimyasal yapı bakımından iki gruba ayrılırlar:

(i) Fenantren türevi alkaloidler : Bunlardan morfin, afyon içinde (değişik kaynaklı afyon türlerinde farklılık göstermek üzere) % 8–15, kodein aşağı yukarı % 0.5 ve tebain % 0.2 oranında bulunur. Kodein, morfinin fenolik hidroksil grubundan metillenmiş şeklidir yani 3– metilmorfin'dir. Tebain, morfinin her iki hidroksil grubundan metillenmiş şeklidir yani dimetilmorfindir; SSS'ni stimüle eder ve ilaç olarak kullanılmaz. (ii) Benzilizokinolin türevi alkaloidler: Bunlardan papaverin (bkz. 39. Konu) afyonun içinde aşağı yukarı %1 ve noskapin % 6 oranında bulunur. Bu gruptan üçüncü alkaloid olan narsein ilaç olarak kullanılmaz. Bu gruptaki alkaloidlerin analjezik etkisi yoktur.

Morfinden başka, afyondan hazırlanan çeşitli galenik preparatlardan da, içlerindeki morfinden ötürü çeşitli terapötik amaçlarla tıpta yararlanılır (pantopon, opyum ekstresi, opyum tozu, opyum tentürü, safranlı opyum tentürü, opyum şurubu ve paregorik eliksir gibi). Bu preparatların morfin yüzdeleri ve maksimum dozları Kitabın 2. Baskısının 1. Cildinde 19. Konuda gösterilmiştir.

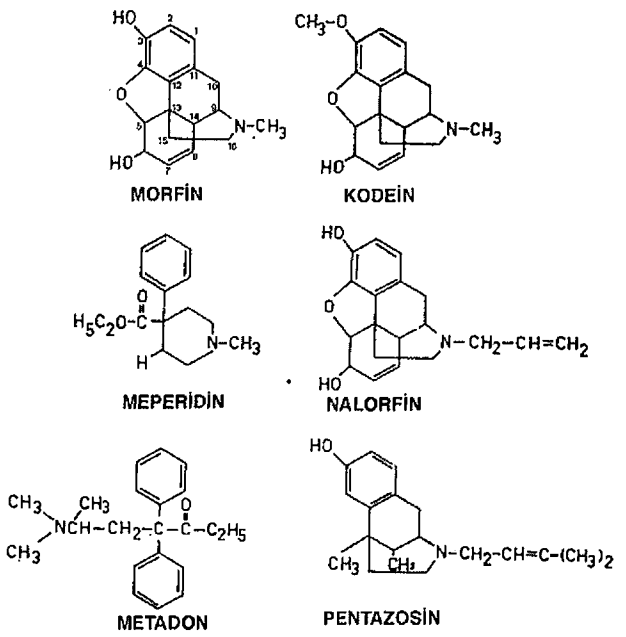
MORFİN

Morfin hidroklorür veya sülfat tuzu şeklinde kullanılır. Narkotik analjezik ilaçlar içinde güçlü ve en ucuz olanlardan biridir.

Farmakokinetiği

Morfin genellikle 10–15 mg dozunda **intramüsküler** veya **ciltaltmdan** injeksiyon suretiyle uygulanır. Doku içinden çabuk ve tam olarak absorbe edilir. Bu yollardan uygulanmasından sonra analjezik etkisi ortalama 20 dakikada başlar, 45–90 dakikada maksimuma erişir ve 4–6 saat kadar devam eder. İntravenöz yoldan uygulandığında analjezik etki 1–2 dakika içinde başlar, 10–20 dakikada maksimuma erişir ve kısa sürer. Verilen morfin dozunun % 90'ı 24 saat içinde elimine edilir. **Ağız yolundan** alındığında mide–barsak kanalından tam olarak absorbe edilir; fakat bu yoldan alınan morfinin önemli bir kısmı karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğradığı için sistemik biyoyararlanımı, kan düzeyi ve etki gücü düşük olur; ayrıca bu yoldan biyoyararlanımı (oral biyoyararlanım) bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir (%15–64, ortalama yaklaşık %30). İlk geçişte eliminasyon oranının yüksekliği nedeniyle, paranteral dozunun yaptığına eşit bir analjezi oluşturmak için, morfinin ağız yolundan 3–10 kez (ortalama 6 kez) daha yüksek dozda verilmesi gerekir. Bu katsayı morfinin tek doz olarak verilmesi halinde geçerlidir. Ağızdan morfin uygulanmasına bir süre devam edilirse, ilk geçişte eliminasyon oranı giderek azalır ve sistemik biyoyararlanım artar. Bunun sonucu katsayı 2–3'e düşer yani bu durumda oral 20– 30 mg morfin dozu, parenteral (örneğin i.m.) 10 mg morfin dozuna eşdeğer olur. **Burun mukozasına** solüsyon olarak uygulandığında buradan görece çabuk bir şekilde absorbe edilir. Morfinin diasetil türevi olan ve daha lipofilik olan, (fakat aynı zamanda suda daha fazla çözünen) **heroin**, kötüye kullanan kimseler tarafından bu yoldan enfiye şeklinde alınır. Morfin, sigara içine karıştırılıp inhalasyonla alındığında solunum yolları mukozasından absorbe edilir. Rektum mukozasından da absorbe edilir.

Plazma proteinlerine %25-35 oranında bağlanır. Büyük kısmı karaciğerde fenolik hidroksil grubu üzerinden



Şekil 64.1. Çeşitli opioid analjeziklerin kimyasal formülleri.

glüküronatlanarak morfin–3–glüküronat'a dönüştürülür; bu, insanda inaktif bir metabolittir. Az bir kısmı alkolik hidroksil grubu üzerinden aynı olaya maruz kalır ve **morfin–6–glüküronata** dönüşür; bu, gravimetrik etki gücü morfininkinden daha fazla olan etkin bir metabolittir ve SSS'ne girebilir. İnsanda plazmada morfinin 2/3'ü morfin–3–glüküronat halinde, daha az bir kısmı morfin–6–glüküronat halindedir. Morfin'in insanda az bir kısmı karaciğerde sülfat konjügatlarına dönüştürülür; morfin–3–sülfatın analjezik etkinliğinin olduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir. Adı geçen metabolitler böbrekten itrah edilirler ve idrarda morfin esas olarak glüküronat konjügatları şeklinde bulunur. Böbrek yetmezliği varsa bu metabolitler vücutta birikebilir. Morfin ağız yolundan verildiğinde 6–glüküronat metaboliti, injeksiyonla verilmeye göre daha fazla oluşur. Ağızdan uzun süre morfin alanlarda 6–glüküronat metaboliti birikir ve morfin analjezisine katkısı artar. Morfin karaciğer tarafından safra içine az miktarda ve glüküronat konjügatları şeklinde itrah edilir. Verilen dozun yaklaşık % 10'u feçesle çıkar. Safra ile ince barsağa atılan morfin'in bir kısmı enterohepatik dolanıma girer. Morfine bağımlı kimselerde feçesle atılan morfin oranı çok azalır. Morfinin **eliminasyon yarılanma ömrü 1.8-5 (ortalama 2.95) saat** kadardır. Parenteral yoldan uygulanan morfin, iyon tuzağı mekanizması nedeniyle mide suyuna geçebilir (bkz. 4. Konu). Çeşitli opioidlerin eliminasyon yarılanma ömürleri karşılaştırılmak için Tablo 64.3'te gösterilmiştir. Morfin enzimatik olarak O–metilasyon suretiyle az da olsa vücutta kodeine dönüştürülebilir; ayrıca, piperidin halkasındaki N–metil grubunun demetilasyonu sonucu normorfine de dönüştürülebilir. Bu metabolitler de farmakolojik bakımdan etkindirler.

Farmakolojik etkileri

Morfinin santral sinir sistemi üzerinde terapötik bakımdan en önemli etkisi **analjezi**dir. Ağrının algılanmasını her zaman engellemediği halde, ağrıya bağlı reaksiyonu hemen hemen daima azaltıp kişinin ağrıya dayanma kapasitesini artırdığından morfin verilen hasta ağrıyı duysa bile kendini rahat ve huzur içinde hisseder. Analjezik etkisinin selektifliği bakımından, morfin genel anesteziklere üstündür. Sonuncu ilaçlarla analjezik etki, sadece bazı ilaçlarla ve belirgin bir santral sinir sistemi depresyonu ile birlikte meydana gelir; analjezi olduğu zaman bilinç genellikle kaybolmuş veya ileri derecede deprese edilmiştir. Morfin ise analjezi oluşturan dozlarda, beş duyuyu ve periferden gelen çeşitli duyu modalitelerini (dokunma, temperatür ve vibrasyon duyusu gibi) değiştirmez; ancak miyozis nedeniyle dolaylı olarak görme keskinliğini azaltabilir.

Morfin hastanın endişe, anksiyete ve ruhi gerginliğini azaltmak veya ortadan kaldırmak suretiyle **öfori** yapabilir. Ağrısı olmayan sağlam kimselerde morfinin öfori yapıcı etkisi bireyler arası değişkenlik gösterir. Ağrısı olmayan sağlam bazı kimselerde anksiyete, endişe ve korku ile birlikte bir disfori hali meydana gelebilir. Bazı kimselerde ise başlangıçta öfori ve sonra disfori olur. Bu nedenle ağrı olmayan durumlarda morfin'in etkisi herkese hoş gelmez. Morfin insanda **sedasyon** yapar. Morfin verilen kimselerin % 90 kadarında sedasyonun hafif şekli olan uyuşukluk hali meydana gelir. Mental bulanıklık gelişir; mental etkinlikte, usa vurma ve belirli bir fikre konsantrasyon yeteneğinde azalmadan ziyade yavaşlama yapar. Düşünme sırasında fikir silsilesini sürdürmek zorlaşabilir. Psikomotor ve kognitif performansta genellikle, alkol ve hipnosedatiflerinki kadar belirgin olmayan bir azalma yapabilir. Bu nedenle morfin ve benzeri ilaçları kötüye kullananlar günlük etkinliklerini görünüşe göre normal biçimde sürdürebilir-

TABLO 64.3

Opioid analjeziklerin eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{1/2}$)[1]

İlaç	$t_{1/2}$ (saat)	İlaç	$t_{1/2}$ (saat)
Morfin	1.8-5 (ortalama 2.95)	Hidromorfon	2–3
Meperidin	3–4	Pentazosin	2–3
Metadon	15–30	Nalbufin	5
Levorfanol	12–16	Butorfanol	2.5–3.5
Heroin	0.05[2]	Propoksifen	12
Kodein	3	Tramadol	6–9

1. Kısmen Foley ve Inturrisi, 1987'den alınmıştır. 2. Heroin'in, asetilmorfin metabolitlerine dönüşmesinin yarılanma ömrünü gösterir.

ler. Morfin **hareketlerde azalma,** hareket etmeye karşı isteksizlik ve çevreye karşı ilgisizlik yapar. Bazı kimselerde sedasyon **uyku**ya yol açacak kadar fazla oluşur. Sedasyon yaşlılarda, gençlere göre daha belirgin olur. Morfin şiddetli ağrıya bağlı uykusuzluğun en iyi ilacı sayılabilir. Rüyası bol bir uyku yapar. Kasların koordinasyonunda belirgin bir bozulma yapmaz. Libidoyu ve seksüel performansı deprese eder. Antikonvülsan etkisi yoktur; aksine, aşırı dozda konvülsiyon yapıcı etkisi vardır. Konvülsan ilaçlara karşı duyarlığı artırır. Kurbağa gibi solunum depresyonundan etkilenmeyen hayvanlarda yüksek dozda verildiğinde striknin–benzeri konvülsan etki yapar. Morfin insanda olduğu gibi köpek, maymun ve sıçanlarda da behevyoral depresyon yapar; fakat fare, domuz ve atlarda ise eksitasyona neden olur. Kedide davranışsal eksitasyon morfin çılgınlığı diye nitelendirilecek kadar şiddetli olur.

Morfin'in en önemli yan tesiri **solunumu deprese etmesi**dir. 10 mg dozunda genellikle solunumu etkilemez. 15–20 mg gibi görece yüksek dozlarda solunum depresyonu farkedilir bir derecededir. Morfin solunumun hem hızını hem de derinliğini azaltır. Hızdaki azalma daha belirgindir, fakat ventilasyon hacmindeki (derinlikteki) azalmadan sonra başlar.Klasik narkotik analjezikler, doza bağımlı olarak artan solunum depresyonu yaparlar. Morfin, solunum depresyonu nedeniyle vücutta biriken karbondiokside bağlı olarak, asidoz, beyin damarlarında vazodilatasyon ve serebrospinal sıvı basıncında artmaya neden olur. Akut zehirlenme halinde solunum sayısı dakikada 3–4'e kadar düşer, **düzensiz veya periyodik solunum** (Cheyne–Stokes tipi solunum gibi) ortaya çıkar. Periyodik solunum özellikle yaşlı hastalarda meydana gelir. Solunum depresyonu beyin sapındaki solunum merkezinin normal stimülanı olan, kandaki karbondiokside karşı duyarlığının morfin tarafından azaltılmasına bağlıdır. Ancak solunum merkezinin, karotis ve kemoreseptörlerden kalkan uyarılara karşı duyarlığı azalmamıştır. Solunumun ileri derecede deprese edildiği hallerde, solunum merkezi, hipoksi sonucu stimüle edilen kemoreseptörlerden gelen impulslarla çalıştırılır. Böyle bir durumda yardımlı solunum uygulanmaksızın doğrudan doğruya oksijen inhalasyonu yaptırılması hipoksiyi azaltmak suretiyle solunumun durmasına neden olur (oksijen apnesi). Böyle bir uygulamadan sakınılmalıdır.

Solunum yetmezliği olan ve bundan dolayı önceden karbon dioksid retansiyonu olan kimselerde, morfin'in yaptığı ilave retansiyon nedeniyle kolayca koma oluşabilir. Morfin akut sol kalp yetmezliği olgularında gelişen dispne duygusunu ortadan kaldırır. Bu etkide morfin tarafından soluma işinin azaltılmasının, bazal metabolizmanın azaltılmasının ve özellikle sistemik ve pülmoner dolaşımda meydana getirilen değişikliklerin katkısı vardır (periferde vazodilatasyon ve kalbe venöz dönüşün azaltılması gibi).

Morfin bulbustaki öksürük merkezini de deprese eder. Güçlü bir **antitusif** etkiye sahiptir. Ancak bağımlılık yapması ve solunum depresyonu gibi ciddi yan tesirlerinin bulunması nedeniyle, öksürük gibi daha az sakıncalı ilaçlarla tedavi edilebilen durumlarda kullanılmaz.

Morfinin başta gelen kullanılış yerlerinden biri olan şiddetli postoperatif ağrıda, aşırı dozdan çekinmek tavsiye edilir. Aşırı dozda morfin, ağrıları ileri derecede azaltabileceğinden **hastanın ameliyat-sonrası komplikasyonlar bakımından izlenmesi**ni olumsuz etkiler; ayrıca idrar retansiyonu yapabilir ve solunum derinliğinin ve öksürüğün etkinliğinin fazla azaltılması postoperatif pnömoni olasılığını artırabilir. Mutad dozda kullanılırsa bu sorunlar genellikle ortaya çıkmaz. Bu nedenle postoperatif şiddetli ağrıda morfin ve benzeri ilaçları uygun dozda kullanmaktan çekinmemek ve hastayı ağrısı ile bırakmamak gerekir.

Morfin, 4. ventrikül tabanında area postrema'daki chemoreceptor trigger zone'u stimüle ederek **bulantı ve kusma** yapar. Bu etki fenotiazin grubu ilaçlarla veya trimetobenzamidle önlenir. Ayakta duran ve gezinen hastalarda, yatanlara göre daha sık bulantı ve kusma olduğundan, vestibüler sistemden gelen impulsların morfinin emetik etkisini fasilite etmesi olasıdır. Morfin baş dönmesi de yapabilir; bu, kısmen ortostatik hipotansiyona bağlı olabilir. Morfin öte yandan, yüksek dozda verildiğinde kusma merkezini deprese eder; bundan dolayı aşırı dozda morfin alan kimsede kemoreseptör stimülasyonuna karşın kusma meydana gelmeyebilir.

Morfin insan gözünde **miyozis** yapar, ancak akut zehirlenmede terminal dönemde asfiksiye bağlı olarak gelişen aşırı sempatik etkinlik nedeniyle midriyazis oluşabilir. Miyozis morfin'in santral etkisine bağlıdır. Konjonktiva kesesine morfin solüsyonu damlatılması miyozise neden olmaz. Miyozis mezensefalonda bulunan ve gözle ilgili parasempatik merkez olan Edinger–Westphall çekirdeği üzerindeki supranükleer inhibisyonun morfin tarafından kaldırılmasına (disinhibisyona) bağlıdır; nitekim köpekte dekortikasyondan ve tavşanlarda deserebrasyondan sonra morfin'in miyozis yapmadığı gözlenmiştir.

Morfin sağlam gönüllülerde 10 mg dozunda kalp hızını ve kan basıncını genellikle etkilemez.Morfin yüksek dozda verildiğinde (30–32 mg gibi) hipotansiyon yapar. Birlikte bradikardi gelişir. Yatan hastada **hipotansiyon** belirgin değildir; ayakta duran kimsede ise belirgin olabilir (ortostatik hipotansiyon) ve bayılma yapabilir. Hipotansif etkisi kısmen histamin açığa çıkarmasına ve kısmen de beyin sapındaki vazomotor merkezi inhibe etmesi sonucu periferde vazodilatasyon yapmasına bağlı olabilir. Beyin kan akımı, biriken karbondioksidin yaptığı vazodilatasyon nedeniyle artmıştır. Cilt damarlarında vazodilatasyona neden olduğundan terleme yapabilir. Hemorajili durumlarda olduğu gibi hipovolemi mevcutsa, morfin'in hipotansif etkisi belirginleşir ve tehlikeli olabilir. Hipovolemik şok varsa morfin verilmesi fatal olarak sonuçlanabilen metabolik asidoza neden olabilir. Myokard infarktusu gibi hipotansiyon ve şoka eğilim bulunan durumlarda da morfin'in hipotansif etkisi göreli bir sakınca teşkil edebilir. Olağan–dışı olarak morfin'in sistolik ve/veya diyastolik basıncı yükseltebildiği belirtilmiştir. Morfinle birlikte nöroleptik ilaçların (özellikle fenotiazin türevlerinin) kullanılması, solunum depresyonu ve hipotansiyonu şiddetlendirir.

Morfin hipotalamusa olan etkisiyle **hipotermi** yapar. **Hipotalamusu etkileyerek** hipofizden antidiüretik hormon, prolaktin ve somatotrop hormon salgılanmasını stimüle eder; ACTH salgılanmasını ise inhibe eder. Hipotala-

mustan gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanmasını da inhibe eder; nalokson bu hormonun salgılanmasını artırdığından hipotalamusta GnRH salgılayan nöronların endorfinerjik sinirlerin tonik baskısı altında oldukları sanılmaktadır. Santral etkisiyle adrenal medulladan katekolamin salıverilmesini artırır, plazma katekolamin düzeyini yükseltir ve hiperglisemi yapabilir.

Morfinin **santral sinir sistemi ile ilgisi olmayan periferik etkileri** de vardır. Bunlardan en önemlisi **gastrointestinal etkiler**dir. Bu etkilere mü ve kısmen de kappa reseptörler aracılık eder. Morfin ağızda kuruluk yapar. Midenin hidroklorik asid salgısını ve motilitesini azaltır; boşalmasını geciktirir. Mide tonusunu artırır. İnce barsakta tonusu artırır (**spazmojenik etki**), itici peristaltik hareketleri inhibe eder ve itici olmayan ufak amplitüdlü kasılmaları hızlandırır. Sonuçta ince barsak boyunca içeriğin geçiş (transit) süresi uzar ve bunun sonucu olarak barsak içeriğinden su absorpsiyonu artar; bu durum, morfinin yaptığı **konstipasyon**da rol oynar. Morfin kalın barsakta da tonusu artırır, spazmojenik etki yapar; itici hareketleri inhibe eder ve orada da itici olmayan hareketleri hızlandırır. Anal sfinkterin tonusunu artırır ve ayrıca kişide defekasyon refleksi ile ilişkili olarak rektumdan gelen uyarılara karşı ilgisizlik oluşturur. İnce barsakta sekretogog (salgı artırıcı) bir lokal hormon olan VİP'in ve aynı nitelikte bir otakoid olan prostaglandin E_1'in yaptığı salgı artmasını morfin olasılıkla kendine özgü reseptörleri etkileyerek doza-bağımlı bir biçimde inhibe eder. Bütün bu etkilerin morfinin yaptığı konstipasyona katkısı vardır. Morfin'in konstipasyon yapıcı etkisi nedeniyle, bazı galenik afyon preparatları, ağızdan alınarak diyarenin semptomatik tedavisi için kullanılabilirler (paregorik eliksir ve opyum tentürü gibi). Atropin morfin'in spazmojenik etkisini kısmen antagonize eder. Morfin, Oddi sfinkteri ve safra kanallarında da spazm yapar, safra basıncını (bazen 10 katı) artırır ve **safra koliği** yapabilir. Kolik atropin tarafından kısmen ve nalokson veya sublingual 0.6 mg nitrogliserin vermekle tamamen ortadan kaldırılabilir. Morfin safra ve pankreas salgılarını azaltır.

Mesanede hem sfinkter kasını ve hem de detrusor kaslarını büzer, işeme güçlüğü ve idrar retansiyonu yapabilir. Ayrıca artan antidiüretik hormon salgısı, itrah edilen idrar hacminde azalma oluşturur. Morfin verilenlerde bazen yukardakinin aksine acil miksiyon duygusu belirebilir. Morfin üreter tonusunu artırabilir; antispazmodik bir ilaçla birlikte verilmemişse ureter koliğini kötüleştirebilir.

Eylem halindeki **uterusun** kontraksiyonlarına genellikle etkisizdir; ancak oksitosin injekte edilerek uterusun kasılmaları artırılmışsa, bu taktirde morfin artmayı kaldırarak kasılmaların sayı ve şiddetini normale döndürür. Genellikle eylemin uzamasına neden olur. Doğum yapmakta olan kadına verilen morfin plasentadan fötusun dolaşımına geçer ve bebeğin solunumu deprese edilmiş durumda ve asfiksili doğmasına yol açar.

Morfin, **histamin** açığa çıkaran bir madde olduğu için bronşiyal astmalı hastalarda bronkokonstriksiyona ve bazen astma krizine neden olabilir. Bundan dolayı ve solunum merkezi depresyonu sonucu ventilasyon hacmini azaltması nedeniyle bronşiyal astmalı hastalarda kontrindikedir. Solunum yolları mukozasındaki bezlerin salgısını azaltır. Mukosiliyer transportu inhibe eder. Morfin verilenlerde histamin açığa çıkmasından ötürü yüz ve boyunda kızarma ile birlikte ciltte kaşıntı ve ürtiker oluşabilir. Morfin solüsyonunun cilt içine injeksiyonu, Lewis'in üçlü reaksiyonunu (bkz. 86. Konu) meydana getirir. Tükrük bezinin salgısını da inhibe edebilir, ağız kuruluğu yapabilir.

Morfin uzun süre kullanıldığında hücresel ve hümoral **immün mekanizmaları** deprese edebilir; bu etkinin SSS'ni etkilemek suretiyle oluşturulması olasıdır.

Kullanılış

Morfin, ileride opioid analjezikler için belirtilen indikasyonlarda analjezik olarak kullanılır. Dozu ağrının şiddetine ve hastanın yanıtına göre etkili en küçük dozdan başlanarak ayarlanır (titre edilir). Mutad olarak **i.m.** veya **cilt altına** injekte edilir. Erişkin dozu ortalama 10 mg dır; kişinin duyarlığına göre doz 5–20 mg arasında değişir. Çocuklarda cilt altına 0.1–0.2 mg / kg dozunda (maksimum 15 mg) injekte edilir. Şiddetli ağrılı durumlarda (şiddetli postoperatif ağrı, ağrıya bağlı ajitasyon, renal kolik, şiddetli koroner krizi ağrısında) veya bazen genel anestezisiz ufak cerrahi girişimlerden ya da genel anesteziden önce çabuk analjezi oluşturmak için 5 ml steril distile su içinde dilüe edilmiş solüsyonu i.v. yoldan erişkinlere 2.5–20 mg dozunda verilebilir; bu tür injeksiyon, yatan hastalara ve yavaş olarak (en az 4–5 dakika içinde) yapılabilir. İntravenöz veriliş için ve aşağıda belirtilen epidural ve intratekal uygulamalar için morfin'in prezervatif maddesiz injeksiyonluk solüsyonları kullanılmalıdır. Parenteral dozları 4 saat ara ile tekrarlanabilir. Uzun süre devam eden uygulamalarda tolerans gelişmesi nedeniyle azalan analjezik etkiyi yeterli düzeyde tutmak için birkaç günlük uygulamadan sonra günlük dozlamı giderek artırmak gerekebilir. Şiddetli ağrılara karşı 3 mg/ saat hızından başlayarak hastayı titre etmek suretiyle **i.v. infüzyonla** verilebilir; infüzyon hızını bazen 32 mg/ saat'a artırmak gerektiği bildirilmiştir. Kalp ameliyatlarında genel anestezi yapmak için 1–3 mg/kg dozunda i.v. verilir; bu morfin uygulanması ile ilgili çok özel bir durumdur (bkz. 55. Konu).

Morfinin **ağız yolundan** analjezik olarak kullanılması rutin değildir; ancak ağrılı terminal kanser durumlarında hastanın hastane dışında, iğneciye gereksinim olmadan kendi başına oral morfin uygulaması son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından teşvik edilen ve bazı ülkelerde yerleşmiş olan bir yaklaşımdır. Morfin; aspirin ve benzeri ilaçlar gibi veya kodein ya da dekstropropoksifen gibi daha zayıf analjezikler ile veya bu iki grup ilacın kombinasyonu ile yeterli sonuç alınamayan kanser ağrısı olgularında ağızdan kullanılabilir. Bu yoldan morfin 4 saatte bir verilir. İlk gün her seferinde 5– 10 mg verilir ve yeterli yanıt alınamadı ise günlük doz her gün % 50 oranında artırılır. Genellikle bir kezlik dozun 30 mg olması hastaların çoğunda yeterlidir. Ancak morfini çabuk yıkan bazı hastalarda bir kezlik dozu 60, hatta 100 mg'a kadar çıkarmak gerekir. Bazı ülkelerde (Türkiye dahil) **yavaş salımlı*** **morfin tabletleri** pazarlanmıştır (M-Eslon 10, 30, 60 ve 100 mg gibi); bunlar hastanın günlük morfin gereksinimi kısa etkili preparatlar kullanılarak saptandıktan (doz titre

* Yavaş-salan veya modifiye salımlı da denilebilir.

edildikten) sonra eşdeğer dozda 8–12 saatte bir verilirler. Terminal kanser hastasının, hastane dışında ve çevresine yük olmadan ağrısını kesebilmesine olanak veren bu yeni ağrı tedavisi yöntemi Türkiye'de de başlatılmıştır. Oral morfin uygulamasında morfin tableti yerine **oral solüsyonu** da kullanılabilir. Buna ait bir formül (Belçika Ulusal Formüleri, 6.Baskı) Kitabın 10. Baskısında (bkz. s.926) gösterilmiştir:

Oral morfin ve parenteral morfin'in eşdeğer analjezik dozlarının diğer opioidlerinki ile karşılaştırılmasına, Tablo 64.4'te değinilmiştir.

Morfinin lomber bölgede 0.5–1 mg gibi çok ufak dozda **intratekal** verilmesi omurilik arka boynuzundaki opioid reseptörlerini aktive ederek alt ekstremiteler ve pelviste uzun süren (12–24 saat) lokal analjezi yapar. Ancak morfinin bulbusa kadar yayılarak solunum ve dolaşım depresyonu yapması nedeniyle bu uygulamadan vazgeçilmiş ve onun yerine daha güvenilir olan **epidural morfin** uygulanması yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemle çabuk başlayan ve uzun süren bölgesel bir analjezi oluşturulur. İnjeksiyon epidural aralığa genellikle lomber bölgede yapılır. Bu uygulama pelvis, karın ve alt ekstremitelerdeki ağrılara, postoperatif ağrıya ve doğum ağrısına karşı kullanılabilir. En sık görülen yan tesiri pruritustur; olguların % 50–70'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Pruritusun histamin salıverilmesine değil, duyusal impuls modülasyonunun bozulmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Bulantı olguların % 15– 50'sinde ortaya çıkar ve bunların 1/4'ünde kusma olur. Epidural morfin, görece sık idrar retansiyonu yapar; bu, mesane sfinkterinin tonusunun artmasına bağlıdır. Epidural morfinin korkulan yan tesirleri solunum ve dolaşım depresyonudur. Bu yan tesirlerin bir kısmı, morfinin lokal uygulama yerinden absorpsiyonu sonucu oluşan sistemik etkilere bağlıdır; morfin solüsyonunun subaraknoid mesafeden medulla oblongata'ya yayılmasına da bağlı olabilir. Diğer bir sakıncası bu yoldan verilen morfine karşı çok çabuk tolerans gelişmesidir; tolerans oluşan hastalarda çapraz– tolerans nedeniyle, sistemik uygulanan narkotik analjeziklerin de etkisi azalır. Onun için kronik ağrıya karşı bu yoldan kullanılmamalıdır. Epidural uygulamada morfin tercih edilir; fakat onun yerine fentanil, meperidin, β– endorfin vb. kullanılabilir. Epidural olarak verilen bu ilaçlar difüzyonla omurilik arka boynuzuna kadar yayılırlar ve oradaki sinapslarda (bkz. 54. Konu, Şekil 54.8) ağrılı impulsların aşırımını bloke ederler. BOS'ta sistemik uygulama ile oluşanın çok üstünde bir ilaç düzeyi oluştururlar.

Morfin solüsyonunun hastanın üstünde taşıdığı rezervuarlı ufak pompalarla i.m., ciltaltı, i.v. veya epidural yollardan hastanın istemine göre verilebilmesi mümkündür.

Morfin, diğer opioid ilaçlar gibi Türkiye'de **kırmızı reçete**ye yazılır. Bir hasta için reçetede yazılabilecek maksimum morfin miktarı ve tekrar reçete yazılacaksa reçeteler arasındaki minimum gün sayısı 15. Konuda gösterilmiştir.

Kontrindikasyonları: Aşağıdaki durumlarda morfin kullanmaktan kaçınılmalıdır. (i) Kafa travması: Travma sonucu kafa–içi basıncında artma, solunum depresyonu ve midriyazis gelişmesi olasıdır, kusma olabilir; morfin bunları (midriyazis hariç) artırır. Ayrıca morfinin yapacağı mental bulanıklık, miyozis ve kusma, travma sonucu meydana gelen kafa-içi lezyonun gelişimini izlemeyi zorlaştırır. (ii) Bilyer kanal ameliyatları ve safra kolikleri. (iii) Bronşiyal astma. (iv) Solunum rezervi düşük olan hastalar (amfizem, kifoskolyoz, aşırı şişmanlar vb. gibi): Bunlarda morfin solunum rezervini daha da düşürür ve tehlikeli düzeye indirir. Aşırı hiperkapni ve hipoksi sonucu koma gelişebilir. (v) Konvülsif hastalıklar: Morfin omurilik üzerindeki stimülan etkisiyle konvülsiyonları şiddetlendirebilir. (vi) Deliryum tremens (bkz. 61. Konu). (vii) MAO inhibitörleri ile tedavi edilenlerde tedavi sırasında ve ilaç kesildikten 2 hafta sonraya kadar morfin kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar morfinin ve diğer narkotik analjeziklerin yıkımını yavaşlatarak etkilerini potansiyalize ederler. (viii) Hipovolemi: Morfin bu durumda kolayca dolaşım kollapsı ve şok oluşturabilir. (ix) Prostat hipertrofisi: Morfin mesane üzerindeki etkisiyle bu hastalarda kolayca idrar retansiyonunu tetikleyebilir.

Yaşlı kimselerde morfin korkutucu belirtilere neden olabilir; bunlarda doz azaltılmalıdır. Miksödemlilerde ve

TABLO 64.4

Çeşitli opioid analjeziklerin ortalama morfin eşdeğeri dozları ve etkilerinin yaklaşık devam süreleri[1]

İlaç	Doz (mg) s.k. / i.m.	Doz (mg) oral	Devam süresi (saat)
Morfin	10	30–60	4–5
Hidromorfin	1.5	7.5	4–5
Oksimorfin	1.0–1.5	6	4–5
Kodein fosfat	120 (30-60)	200 (30-60)	4–6
Hidrokodon	—	5–10	4–8
Dihidrokodeinon	60	—	4–5
Oksikodon	15	30	4–5
Levorfanol	2	4	4–5
Metadon	10	15–20	6-8
Meperidin (petidin)	100 (75-100 i.m.)	300-400 (50-150)	3–5

1. Morfin dışındaki ilaçlar genellikle belirtilen dozlardan daha düşük dozda kullanılırlar. Sık kullanılan 2 ilacın olağan dozu parantez içinde gösterilmiştir.

karaciğer yetmezliğinde de morfin'i azaltılmış dozda vermek gerekir. Böbrek yetmezliği hastalarında morfinin eliminasyonu bozulmaz; fakat karaciğerde oluşan etkin morfin 6–glüküronat metabolitinin renal itrahı azalır ve bunun birikmesi sonucu aşırı doz belirtileri ortaya çıkabilir. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz azaltılması tavsiye edilir. Hipotiroidizm halinde morfin'in etkilerine duyarlık artmıştır.

Akut morfin zehirlenmesi: Morfin'in parenteral 30 mg'a ve ağızdan 120 mg'a kadar olan miktarlarda bir kezde alınması genellikle ciddi bir zehirlenme yapmaz. Akut morfin zehirlenmesi, olguların çoğunda morfin veya afyonun intihar amacıyla ya da bağımlılar tarafından aşırı dozda alınması sonucu meydana gelir. Bu durumda **3 ana belirti** vardır: i) Koma, ii) İleri derecede solunum depresyonu ve düzensiz solunum (örneğin Cheyne-Stokes tipi solunum) ve iii) Pupillalarda simetrik ve ileri derecede büzülme ("toplu iğne başı gibi pupilla"). Temperatür düşmüş ve çizgili kaslar gevşektir. Ölüm solunum durması sonucu olur. Ölüme yakın, asfiksi nedeniyle pupillalar genişler. Tedavi için narkotik antagonisti nalokson i.v. injekte edilir ve destekleyici yöntemlere başvurulur. Nalokson'un dozlamına ileride değinilmiştir. Morfin veya afyon ağızdan alınmışsa % 0.02'lik potasyum permanganat solüsyonu ile mide yıkanır ve yıkama borusu çıkartılmadan 250 ml su içinde eritilmiş olarak 25 g sodyum sülfat pürgatif olarak verilir. Pürgatif olarak magnezyumlu ilaçlar kullanılmaz, santral sinir sistemi depresyonunu artırırlar.

Morfine tolerans ve bağımlılık

Morfinin günlük olağan dozlarda devamlı olarak uygulanması, analjezik etkisi dahil santral etkilerinin çoğuna karşı genellikle tolerans oluşmasına neden olur. Toleransa paralel olarak fiziksel bağımlılık da gelişir (bkz. 65. Konu). Bu tolerans biyotransformasyonun artmasına bağlı biyokimyasal bir tolerans değildir; reseptör duyarlığının azalmasına bağlı **farmakodinamik tolerans**tır. Tolerans gelişmesi etki süresinin kısalmasına ve başlangıçtaki derecede analjezik etkinin elde edilebilmesi için dozun artırılmasına yol açar. Morfine uzun süre maruz kalarak ileri derecede tolerans kazanmış kimseler, bu ilacın günde 3–4 g gibi yüksek dozlarına dayanabilirler. Morfine uzun süre maruz kalarak karşı tolerans kazanan bir kimse, diğer narkotik analjezik ilaçlara karşı da toleranslıdır (çapraz tolerans). Olağan dozda günde 3–4 kez morfin injekte edilen hastalarda 1–2 haftada bile hafif bir fiziksel bağımlılık ve hafif bir tolerans meydana geldiği bildirilmiştir.

Yoksunluk sendromu: Morfine bağımlılık kazanmış bir kimsede morfin'in birden kesilmesi son dozdan 8–12 saat sonra başlayan **yoksunluk (abstinens) sendromuna** neden olur. Yoksunluk belirtilerinin şiddeti kişiye, ilaca ve bağımlılık derecesine göre değişir. Önce lakrimasyon, rinore, terleme (**"ıslak" belirtiler**) ve esneme olur. Son morfin dozundan 12–14 saat sonra kişi huzursuz bir uykuya dalar ve birkaç saat sonra, uyku öncesindekinden daha perişan bir durumda uyanır. İrritabilite, tremor, midriyazis, kan basıncında artma, taşikardi, ciltte "kaz derisi" görünüşü, bulantı ve kusma, şiddetli hapşırma ve esneme, diyare, karın krampları, kas ağrıları, bacaklarda klonik kasılmalar ("kicking"), erkekte ejakülasyon ve kadınlarda orgazm gibi belirtiler ortaya çıkar. Bu sırada ağrıya duyarlılık artmıştır. Lökositoz ve dehidratasyon gelişir. Belirtiler 36–72 saat içinde maksimum dereceye erişir ve sonra hafiflemeye başlar. Yoksunluk sendromunun akut dönemi 7–10 gün içinde geçer. Bazı narkotik analjezikleri kullanan bağımlılarda ilacın kesilmesi daha hafif seyreden bir yoksunluk sendromuna yol açar. Metadon bağımlılığı halinde, ilacın kesilmesi, daha geç ve yavaş başlayıp hafif seyreden, fakat uzun süren bir yoksunluk sendromuna neden olur. Meperidin bağımlılığında ilacın kesilmesi, son dozdan 3 saat sonra başlayıp 8–12 saatte maksimum şiddete erişen ve morfin yoksunluğuna göre hafif seyreden bir sendrom oluşturur. Günde 1.2–1.8 g. kodein alacak kadar tolerans ve bağımlılık kazanmış kimselerde kodein'in kesilmesi, yukardaki ilaçlarınkine göre çok daha hafif seyreden bir yoksunluk sendromu yapar. Yoksunluk esnasında hastaya yeterli dozda bir narkotik analjezik verilmesi belirtilerin çabuk bir şekilde ortadan kalkmasına yol açar. Bağımlıya yanlışlıkla nalokson veya benzeri bir narkotik antagonistinin verilmesi, narkotik analjezik ilacın kesilmesi halinde olana göre, çok daha hızlı bir şekilde başlayan, fakat kısa süren yoksunluk sendromuna neden olur. Nalokson bağımlıya 0.4–0.6 mg'lık test dozunda i.v. injekte edildiğinde, yaklaşık olarak 1–2 dakika içinde başlayan ve yarım saat kadar süren bir yoksunluk sendromu oluşturur.

İleri derecede fiziksel bir bağımlılık oluşmuş bir kimsede yoksunluk sendromu yukarıda belirtilen dramatik belirtilerle seyretmekle beraber, ölüm olasılığı, barbitürat veya alkol yoksunluk sendromundaki kadar fazla değildir.

Bağımlıdan morfin veya benzeri opioidlerin kesilmesi yavaş olarak dozu aşamalı olarak azaltmak suretiyle yapılırsa belirtilerin şiddeti azalır.

Narkotik analjezik bağımlılığının ve farmakolojik yönüne 65. Konuda ve tıbbi bakımına ileri de s. 814'te değinilmiştir.

KODEİN

Opyum alkaloididir; morfin'in fenolik hidroksil grubundan metillenmiş türevidir. Hafif ve orta şiddetteki ağrılara karşı ağızdan tek başına veya aspirin ya da benzeri bir steroid–olmayan analjezikle (NSAİİ) kombine olarak kullanılabilir. Düşük dozlarda (10–15 mg) antitusif etki oluşturduğu halde tek başına yeterli analjezik etki yapmaz. Bu son etkisi için, 20 mg (kodein fosfat olarak 30 mg) veya üstündeki dozlarda kullanılmalıdır. Ancak, aspirin veya benzeri bir ilaçla kombine kullanılacaksa aditif etkileşme nedeniyle bu sınır daha düşük olabilir. Ağızdan alınan 32 mg kodein'in, terminal kanser ağrısına karşı 650 mg aspirin ile aşağı yukarı eşit derecede analjezik etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Parenteral 10 mg morfininkine eşit bir analjezik etkinliği, kodein aynı yoldan 100–120 mg dozunda verildiğinde gösterebilir; fakat sakıncaları nedeniyle bu dozda kullanılmaz.

* Türkiye'de bir farmasötik şekil içinde (sıvı şekillerde kaşık veya ölçek dahil), 20 mg'dan fazla kodein içeren müstahzarlar yeşil reçete uygulamasının kapsamına girer; daha düşük yitilikli müstahzarlar normal reçete ile alınırlar. Reçeteye yazılabilecek maksimum ilaç miktarı ve tekrar reçete yazılacaksa aradaki minimum gün sayısı 15. Konuda gösterilmiştir.

Kodein fosfatın analjezik olarak tavsiye edilen mutad dozu oral veya intramüsküler yoldan 4-6 saatte bir 30-60 mg'dır. Farmakokinetiğinden, yan tesirlerinden, antitusif olarak kullanılışından ve dozlamından 51. Konuda söz edilmiştir.

Analjezik olarak 20–40 mg (kodein fosfat olarak 30–60 mg) dozunda ağızdan ve parenteral (ciltaltı veya intramüsküler) kullanılır. Bu doz 4–6 saatte bir yinelenebilir. çocuklarda 0.35mg/kg (kodein fosfat olarak 0.5 mg/kg) dozunda verilir.* Parenteral preparatı Türkiyede bulunmaz. Oral kodein pilül şeklinde majistral formülasyon olarak yeşil reçeteye yazılıp eczanede yaptırılabilir.

Baz kodein suda çözünmediğinden parenteral solüsyonu ve oral sıvı preparatları kodein fosfat (veya sülfat) ile hazırlanır.

MORFİNİN YARI–SENTETİK TÜREVLERİ

Hidromorfon ve oksimorfon: Morfinden gravimetrik bakımdan daha güçlü analjezik ilaçlardır (bkz. 7. Baskı 2. Cilt, s. 1936).

Pantapon (Papaveretum): Opyum alkaloidlerinin hidroklorür tuzlarını (papaverin dahil) konsantre bir şekilde içeren bir alkaloid mikstürüdür. Farmakolojisine Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1936). Türkiyede bulunmaz.

Heroin: Kimyaca diasetilmorfindir. Morfinden gravimerrik olarak 2.5 kez daha güçlü analjezik etkiye sahiptir. Suda morfinden daha fazla çözünür; ancak lipidde çözünürlüğü de morfininkinden daha fazladır ve beyine daha hızlı gider. Gerçekte bir ön–ilaçtır; radyoligand bağlama incelemelerinde morfinin reseptöre bağlanmasını inhibe etmemesine bakarak değişmemiş heroin'in in vivo etkisiz olduğu bildirilmiştir. Dokuda ve karaciğerde hidroliz olarak etkinlik kazanır; hidroliz sonucu 6–0–asetilmorfin, 3–0–asetilmorfin ve morfin oluşur. Bunlardan gravimetrik etki gücü ve efikasitesi en yüksek olan, dolayısıyla heroin etkisinden en fazla sorumlu olan metabolit 6–0–asetilmorfindir. Morfinden daha fazla öfori yaptığı iddia edilmişse de fark belirgin sayılmaz. Daha az bulantı, kusma ve hipotansiyon yapar. Heroin'in bağımlılık yapma potansiyeli morfininkinden daha fazladır. Analjezik ilaç olarak kullanılması İngiltere ve Kanada dışında, Türkiye dahil yasaklanmıştır.

2. SENTETİK AGONİSTLER

Tedavi için kullanılan dozlarda morfininkinden daha güçlü bir analjezik etki yapmazlar. Morfinden farkları kalitatif olmaktan ziyade, kantitatif bakımdan, özellikle gravimetrik güç bakımındandır; aralarında etkililik (efikasite) bakımından genellikle bir fark yoktur. Morfin gibi tam bir mü agonistidirler.

MEPERİDİN
(Petidin)

1939 yılında Almanya'da atropin benzeri bir ilaç geliştirmek için çalışan araştırıcılar tarafından bulunan ve analjezik etkisi tesadüfen farkedilen bir **fenilpiperidin türevi**dir. Morfin–benzeri etkinlik gösteren sentetik ilaçlardan klinik uygulamaya ilk giren ilaçtır.

Kitlesine göre analjezik etki gücü morfininkinden daha zayıftır. Cilt altından verilen 75–100 mg meperidin, aynı yoldan verilen 10 mg morfinin yaptığına eşit derecede analjezi yapar (eki–analjezik = eşdeğer–analjezik etki). Eki–analjezik dozda verildiğinde etkisi morfininkinden daha çabuk başlar ve daha kısa sürer. Sedasyon ve öfori yapar. Ancak ağız yolundan verildiğinde analjezik etkinliği parenteral verilişine göre daha azdır; bu yoldan parenteral dozunun 3–4 katı verilmesi gerekir.

Morfin gibi solunum merkezini deprese eder, eki–analjezik dozlarının solunum üzerindeki depresan etkisi de aşağı yukarı eşit derecededir. Bu etkinin mekanizması morfin için tanımlananın aynıdır. Morfinden bir farkı eki–analjezik oral ve parenteral dozları arasındaki oranın daha düşük olması ve ağız yolundan rutin olarak kullanılabilmesidir. Morfine göre daha düşük oranda bulantı, kusma ve konstipasyon yapar. Hipnotik etkisi morfinden daha zayıftır. Doğum ağrılarını, uterusun kontraksiyon kuvvetini düşürmeden geçirmesi, doğum süresinde uzama yapmaması, oksitosik ilaçların etkisini azaltmaması, doğumdan sonra uterus involüsyonunu (küçülmesini) geciktirmemesi ve hipnotik etkisinin az olması nedeniyle obstetrikte tercih edilen bir analjeziktir. Miyotik etki yapar; ancak bu etkisinin, eşit–analjezik dozdaki morfine göre daha zayıf olduğu bildirilmiştir; bu durum santral miyotik etkinin meperidinin periferik atropin–benzeri etkisi ile kısmen antagonize edilmesine bağlı olabilir. Ortostatik hipotansiyon meydana getirebilir. Baş dönmesi ve terleme sık olarak ortaya çıkan yan tesirleridir. Ağız kuruluğu yapabilir. Antitusif etkisi yoktur.

Morfin kadar fazla olmamakla beraber safra yollarında ve Oddi sfinkterinde spazm ve safra basıncında yükselme yapar. İnce ve kalın barsağın gerek itici ve gerekse itici olmayan peristaltik kasılmalarını inhibe eder; morfininki kadar belirgin değilse bile spazmojenik etkisi vardır. Konstipasyon yapıcı etkisi fazla değildir; bunda etki süresinin kısa olmasının da rolü vardır.

ADH salgılanmasını artırır, adrenal medullada santral etkisi ile katekolamin salgılanmasına neden olur ve hiperglisemi yapar.

Etki süresinin kısa olması vücutta çabuk metabolize edilmesinin sonucudur; hidroliz ve N–demetilasyon suretiyle karaciğerde parçalanır. N–demetilasyon sonucu **normeperidin**'e dönüşür. Bu metabolit SSS'ni görece daha fazla stimüle eder ve analjezik etkinliği düşüktür. Meperidin'in eliminasyon yarılanma ömrü 3–4 saat, normeperidin'inki ise 14–21 saattir. Meperidin uygulaması tekrarlanırsa doz intervali normeperidin'in yarılanma ömrüne göre kısa olduğu için bu metabolit birikir; konvülsiyon yapma potansiyeli artar. Böbrek yetmezliği varsa bu birikme daha hızlı olur ve SSS stimülasyonuna ait belirtiler daha kısa bir zamanda ortaya çıkar. Etki süresinin kısalığı nedeniyle devamlı kullanılması halinde meperidin'e tolerans gelişmesi, morfine karşı olduğundan daha yavaştır. Santral stimülan etkilerine karşı tolerans gelişmez; aşırı dozda verilmesi sonucu normeperidin'e bağlı olarak meydana getirdiği sinirlilik, tremor, iskelet kaslarında çekilmeler, halüsi-

nasyon, tutarıklar ve inkoordinasyon gibi belirtiler, meperidin'e tolerans kazanan kimselerde de oluşur. Tolerans ile birlikte fiziksel ilaç bağımlılığı da gelişir. Uzun süre devamlı meperidin kullanan tolerans kazanmış kimselerin günde 3–4 g ilaç alabildiği bildirilmiştir.

Meperidin 50–150 mg dozunda oral ve 25-100 mg intramüsküler ve intravenöz olarak kullanılır. Tahriş edici etkisi nedeniyle ciltaltına injekte edilmez ve i.m. injeksiyonu derine yapılmalıdır. Belirtilen doz aralığında i.m. injeksiyonunun ardından etkisi 3–5 saat devam eder. Günlük ortalama erişkin dozu 300 mg'dır. Kırmızı reçeteye yazılır; reçetelenmesi ile ilgili kısıtlamalar 15. Konuda gösterilmiştir. Monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlar meperidin'in demetilasyonla eliminasyonunu inhibe ettikleri için bu ilaçları alanlarda ilaç kesildikten 2 hafta sonrasına kadar meperidin kullanılmamalıdır. Aksi takdirde meperidinin santral etkileri potansiyalize edilir, serebral eksitasyon, konvülsiyonlar, kolaps ve belirgin solunum depresyonu meydana getirir. Fenotiazinler solunum depresam etkisini artırırlar.

Ağır karaciğer yetmezliği hastalarında, kolesistektomiden sonra ve bilyer kolik olgularında kontrindikedir. Böbrek yetmezliği olgularında, normeperidin metabolitinin vücutta birikebilmesi nedeniyle tutarık (konvülsiyon) ve halüsinasyon yapma olasılığı artar.

Fentanil, sufentanil, remifentanil ve alfentanil: Gravimetrik etki güçleri en yüksek olan opioid analjeziklerdir; fentanilin ve remifentanilin eki–analjezik dozu meperidininkinin 1/800–1/1000'i kadardır, bu anlamda fentanil meperidinden 800–1000 kez ve morfinden yaklaşık 80 kez daha güçlüdür. Dengeli anestezi, nörolept analjezi ve nörolept anestezi gibi kombinasyon anestezisi çeşitlerinde kullanılışlarına 55. Konuda değinilmiştir. Bu amaçla i.v. yoldan kullanılırlar. Remifentanil eliminasyon yarılanma ömrü (8–20 dakika) ve analjezik etkisinin süresi en kısa olanıdır. İntravenöz injeksiyondan sonra remifentanil ve alfentanilin etkisi diğer iki ilacınkine göre daha kısa sürede (1–1.5 dakikada) başlar. Rutin analjezik ilaç olarak fentanil dışında kullanılmazlar.

Fentanil, **transdermal terapötik sistem (flaster)** veya diğer adıyla yama ("patch") şeklinde terminal kanser ağrısının tedavisinde de kullanılır. Her bir flaster 72 saat kadar etkilidir; saatte 25, 50, 75 ve 100 µg ilaç salıveren 4 farklı yitilikte hazırlanmıştır; Türkiye'de de pazarlanmıştır. Flaster kılsız ve herhangi bir lezyonu olmayan kuru bir cilt bölgesine (humerus, göğüs ve karın bölgeleri gibi) yapıştırılır. Kuvvetli bir analjezik ilaç ile tedavi edilmeyen hastalarda başlangıçta saatte 25 µg salan flaster kullanılır. Yetmiş iki saatte bir değiştirilir. Kuvvetli bir opioid alanlarda o ilaç kesilir ve eşdeğeri dozdaki flaster kullanılır. Yirmidört saatte alınan oral 90 mg morfin, 1 tane saatte 25 µg salan flastere eşdeğerdir. Başlangıçta uygulanan 25 µg/saat'lik flaster yeterli analjezik etki yapmadı ise 72 saat sonra 50 µg/saat'lik flaster uygulanır. Böylece 72 saat ara ile doz ayarlanır. En yüksek yitilikli flaster olan 100 µg/saat'lik flaster yeterli etki yapmadıysa aynı anda başka yere uygun dozda ikinci (ek) bir flaster uygulanabilir. Fentanil flasteri uygulaması kesilip başka bir ilaca geçilecekse, bu ilacın dozu başlangıçta düşük tutulmalı ve giderek artırılmalıdır. Çünkü flaster halinde uygulanmış olan fentanilin etkisi hemen geçmez ve plazma fentanil konsantrasyonunun yarılanması en az 17 saat alır. Benzer şekilde, başka bir ilaçtan fentanil flasterine geçerken de o ilacın birden kesilmesi değil, dozunun ilk flasteri yapıştırdıktan sonra birkaç gün içinde sıfırlanacak şekilde azaltılması tavsiye edilir. Fentanil flasterinin ilk dozunun ağrı kesici etkisi genellikle **24 saatte başlar.**

Difenoksilat, analjezik etkisi bulunmakla birlikte sadece antidiyareik olarak ağız yolundan kullanılır (bkz. 97. Konu). **Loperamid,** yapıca meperidine benzeyen ve SSS üzerindeki etkileri difenoksilatınkinden de hafif olan diğer bir antidiyareik ilaçtır (bkz. 97. Konu); kontrol altında değildir.

Diğer fenilpiperidin türevleri: Tilidin (tilidat) hidroklorür, yapıca meperidin'e benzer. Ağız yolundan günde 3–4 kez 50–100 mg dozunda kullanılır. **Anileridin** ve **piminodin,** meperidinden daha güçlü analjezik etkiye sahip olan ve daha ufak dozlarda kullanılan analjeziklerdir. Meperidin'e göre belirgin bir üstünlükleri yoktur. Meperidin'in aksine, anileridin'in antitusif etkisi de vardır. **Fenoperidin,** tek başına analjezik olarak veya nöroleptik ilaçla kombinasyon halinde nörolept analjezi yapmak için kullanılmıştır.

METADON

Farmakolojik tesirleri kalitatif olarak morfininkilere benzeyen **difenilpropilamin türevi** sentetik bir ilaçtır. Morfinden en önemli farkı, etkisinin daha geç başlaması, daha uzun sürmesi, oral ve parenteral dozlarının biribirine daha yakın olmasıdır. Ağızdan verilen metadonun 15–20 mg'ı, 10 mg parenteral morfin ile eki–analjeziktir. Eki–analjezik dozlarda verildiklerinde solunum merkezini deprese etme bakımından iki ilaç arasında belirgin bir fark yoktur. Morfine oranla daha az öfori, sedasyon ve bulantı yapar. Metadon heroin'in yaptığı öforiyi ve bağımlı kişinin heroin özlemini, belirgin derecede baskılar. Metadon'un öfori yapıcı ve sedatif etkisinin zayıf olması nedeniyle kişinin, bu ilacın etkisi altında hareketliliği, çevreye karşı reaksiyonu ve zihinsel etkinlikleri azalmadan işini ve sosyal görevlerini yapması, böylece rehabilitasyonu mümkün olur. Bu nedenle morfin, heroin ve benzeri ilaç bağımlılarına bazı ülkelerde uygulanan **metadonla idame programında** kullanılır (bkz. 65. Konu).

Metadonun ve onun türevi olan normetadon'ün güçlü antitusif etkisi vardır ve narkotik–olmayan antitusif ilaçlarla teskin edilemeyen öksürüklü hastalarda kullanılabilir. Morfin'e oranla daha hafif derecede miyozis yapar ve bu etkisine karşı kısmi bir tolerans gelişir. Hiperglisemi, antidiüretik hormon salgılanmasında artma ve hipotermiye neden olabilir.

İnsanda ince ve kalın barsakta tonusu artırır yani spazmojenik etki yapar ve barsak motilitesini azaltır. Bu etkiler ve bunlara bağlı konstipasyon, morfin ile olduğundan daha hafiftir. Bilyer kanallarda da spazm ve safra basıncında yükselme yapar. Kan basıncı üzerine etkisi belirgin değildir, seyrek olarak ortostatik hipotansiyon yapabilir.

Metadonun eliminasyon yarılanma ömrü 15-30 (ortalama 25) saat kadardır; ancak bireyler arasında değişkenlik gösterir. Eliminasyonun yavaş olması plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması ile ilgili olabilir. Tek bir dozunun i.m. injeksiyonu ile oluşan analjezinin süresi morfin ile oluşanın süresinden uzundur (6-8 saat). Metadon ağızdan 15–20 mg ve parenteral 10 mg dozunda verilir. Dozlar 4–5 saatte bir tekrarlanırsa vücutta birikmeye başlar ve etki süresi uzadığından doz aralığını 6–8 saate uzatmak gerekir. Metadona tolerans ve fiziksel bağımlılık yavaş gelişir. Bağımlılardan metadonun kesilmesi geç başlayan ve görece hafif seyreden bir yoksunluk sendromuna neden olur. Geç başlama, vücuttan eliminasyonun yavaş olmasından dolayıdır. Belirtiler 2–3 gün sonra ortaya çıkarlar ve aşağı yukarı bir haftada maksimuma erişirler; ortadan kalkmaları birkaç haftayı bulur. Yoksunluk esnasında güçsüzlük, hafif karın ağrısı, anksiyete, ateş basması ve üşüme nöbetleri, solunum ve nabız sayısında artma ve kan basıncında artma gibi dramatik olmayan belirtiler ortaya çıkar.

Metadon, özellikle terminal kanser gibi kronik ağrısı olanlarda oral analjezik olarak kullanılır. Heroin ve diğer opioid bağımlılarında bu ilaçların **kesilmesine (detoksifikasyona) hazırlama amacıyla uygulanan "ikame"** (yerine koyma) programında ve yukarda belirtilen **"metadonla idame programı"**nda kullanılır (bkz. 65. Konu).

Narkotik analjezik bağımlılarında, tedavi için ilacın kesilmesinden (detoksifikasyondan) sonra ilaca yeniden başlama oranının yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem bazı bağımlıların rehabilitasyonu için, detoksifikasyonla ilaçtan kurtulmanın uzun vadede tutarlı bir yöntem olmadığım göstermiş ve metadonla idame yöntemi bunun üzerine geliştirilmiştir. Bu nedenle ilaç kesildikten sonra residivizm göstermiş olan veya yeniden başlayacağına inanılan kimseler metadon idame programına alınabilirler.

Diğer difenilpropilamin türevleri

Dekstropropoksifen (propoksifen): Analjezik etki gücü bakımından kodeine göre en az yarı yarıya daha zayıftır (bkz. 11. baskı, s. 809). Türkiye dahil birçok ülkede artık kullanılmamaktadır.

3. AGONİST–ANTAGONİST OPİOİDLER (KARMA ETKİLİ OPİOİDLER)

Bu gruptaki ilaçlar opioid reseptörleri üzerinde parsiyel agonist ve/ veya bazılarında agonist, diğerlerinde antagonist etkinlik gösteren ilaçlardır. Örneğin bu gruptan analjezik olarak ilk kullanılan ilaç pentazosin mü ve özellikle kappa reseptörler üzerinde belirgin derecede parsiyel agonist etki yapar. **Geliştirilmelerinin altında yatan temel neden,** tolerans ve bağımlılık yapma potansiyeli ile istenmiyen etkileri (solunum ve dolaşım üzerinde depresyon yapıcı etki ve belirgin narkoz hali yani behevyoral depresyon yapıcı etki gibi) olmayan veya minimum derecede olan ilaç bulunmasının sağlayacağı yarardır. Şimdiye kadar bulunan ilaçlar öngörülen bu amaçları kısmen karşılarlar. Bazılarının çeşitli opioid reseptörleri üzerindeki temel etkileri Tablo 64.2'de gösterilmiştir. Halen tıpta kullanılanları pentazosin, butorfanol, nalbufin, tramadol ve buprenorfin'dir. Tramadol dışında diğerleri halen Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Bu ilaçlarla morfin, meperidin, metadon ve benzeri **agonist tipteki ilaçlar arasında aşağıdaki farklar** bulunur: **(i)** Agonist– antagonist ilaçlar, agonist ilaçlarınki kadar güçlü analjezik etki yapmazlar; dozları artırıldığında analjezik etkileri belirli bir **"tavan"** değere kadar artar ve bu tavan morfin ve benzeri ilaçlarla elde edilenin altında kalır. **(ii)** Solunum üzerindeki depresyon yapıcı etkilerine ilişkin doz–yanıt eğrileri agonistlerinkine göre daha yatıktır ve bu etkiler için de **"tavan"** değer vardır. Ancak terapötik dozlarda yaptıkları solunum depresyonu, agonist ilaçların yaptığı kadardır, aralarındaki fark yüksek dozda belirginleşir. Yüksek doz düzeyinde, aynı doz düzeyindeki agonist ilaçlardan daha az solunum depresyonu yaparlar. **(iii)** Analjezik etkileri genellikle spinal düzeyde oluşur, morfin gibi supraspinal düzeyde belirgin analjezik etkinlik göstermezler. **(iv)** Tek başlarına verildiklerinde analjezik etki ve morfininkine benzeyen diğer santral etkileri oluştururlar. Fakat morfin uygulanmış kimselerde onun etkilerini ortadan kaldırırlar; bu antagonist etkileri küçük dozda verildiklerinde, daha büyük dozdakine göre paradoksik olarak daha fazla olur. Böylece bir etkileşmeden kaçınmak gerekir. **(v)** Agonist ilaçlar gibi sık olarak öfori yapmazlar; ancak oldukça sık disfori ve psikotomimetik yan tesirler yaparlar. **(vi)** Psişik ve fiziksel bağımlılık yapma potansiyelleri agonist tip ilaçlara göre daha zayıftır. Bazılarının bu bakımdan kodein ve dekstropropoksifene göre bile daha düşük potansiyel gösterdikleri bulunmuştur. Fiziksel bağımlılıklarının ve dolayısıyla yoksunluk sendromlarının şiddeti, agonist ilaçlarınkine göre düşüktür. Pentazosin, propiram ve buprenorfin hariç diğerleri uluslararası kontrola tabi değildir. **(vii)** Agonist tipteki opioidlere fiziksel bağımlılık kazanmış kimselere uygulandıklarında, tıpkı **nalokson gibi yoksunluk sendromu** oluştururlar; böyle bir uygulamadan kaçınılmalıdır. İlginç olarak agonist ilacın kesilmesi sonucu yoksunluk sendromuna girmiş olan bağımlılarda bazı agonist– antagonistler, tıpkı agonist ilaçmış gibi, fakat kısmen, yoksunluk belirtilerini hafifletebilirler. **Paradoksik** görünen bu gözlemler söz konusu ilaçların vücutta agonist ilaç varken antagonist etkinliklerini göstermelerine ve böyle bir ilaç yokken (kesilme durumunda) ise agonist etkinliklerini göstermelerine bağlıdır. **(viii)** Bazıları sigma reseptörler üzerindeki daha belirgin olan, agonist etkinlikleri nedeniyle, özellikle yüksek dozda, psikotomimetik (psikozu taklit eden) yan tesirler oluşturabilirler.

Buprenorfin

Tebain'den türeyen yarı–sentetik bir ilaçtır; kimyasal yapısı bakımından oripavin türevidir. Morfininkinlere benzeyen, fakat geç başlayan ve çok daha uzun süren etkiler yapar. Eliminasyon yarılanma ömrü 3–5 saattir. Morfin gibi, karaciğerde ilk geçiş eliminasyonunun fazlalığı nedeniyle ağız yolundan düşük etkilidir; fakat **sublingual** uygulanabilir ve bu yoldan sistemik biyoyararlanımı %25–55 kadardır. Kitlesine göre analjezik etkinlik bakımından morfinden 25–40 kez daha güçlüdür. 0.4 mg'lık i.m. dozu

aynı yoldan verilen 10 mg morfin kadar analjezi yapar. Yan tesirleri bakımından morfine benzer; ancak buprenofin'e bağlı solunum depresyonu eşit analjezik dozdaki morfininkinden daha zayıftır ve nalokson tarafından yüksek dozda bile antagonize edilemez.

Buprenofin 0.3–0.6 mg dozunda parenteral (i.m. veya yavaş i.v.) uygulanır. Gerektiğinde 6–8 saatte bir yinelenir. Analjezi için sublingual olarak 8 saatte bir 0.2 mg verilir. Sublingual buprenorfin preanestezik medikasyon ve postoperatif analjezi için kullanılabilir.

Mü parsiyel agonisti olduğu için morfinin etkilerini antagonize eder; bu bakımdan naloksona yakın derecede güçlüdür. Sürekli morfin veya benzeri agonistik ilaçla tedavi edilmekte olanlara buprenorfin verilmesi yukarıda genel olarak değinildiği gibi, yoksunluk sendromu belirtileri oluşturabilir. Morfin ve heroin'in pozitif pekiştirici (keyif verici) etkisini azaltır. Heroin bağımlılarına her gün parenteral verildiğinde onların heroin arama davranışını ve tüketimini azaltır. Uzun süre buprenofin uygulananlarda ilaç kesildiğinde yoksunluk belirtileri hafif (kodein veya propoksifen kesilmesindekine yakın) derecede olur ve bu belirtiler 14–15 günde doruğa erişir. Buprenorfin, bu özellikleri nedeniyle, opioid bağımlılarının bakımına yönelik metadon idame uygulamasında metadon yerine alternatif ilaç olarak sublingual yoldan kullanılmaktadır. Başlangıçta günde bir kez 0.8–4 mg verilir; alman yanıta göre günde 32 mg'a kadar çıkarılabilir. Kokain kötüye kullananlarda i.v. kokain'in de pozitif pekiştirici etkisini buprenorfin azaltır.

Tramadol

Yapıca kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi bir sentetik analjeziktir. Analjezik olarak gravimetrik etki gücü morfininkinden yaklaşık 10 kez daha düşüktür. Post–adiktlerce (daha önce ilaç bağımlısı olup vazgeçmiş bulunanlarca) yüksek dozlar hariç, opioid benzeri ilaç olarak idantifiye edilmediği bulunmuştur. Deneysel incelemelerde mü, kappa ve delta reseptörlere eşit derecede ve morfine oranla daha düşük afinite gösterdiği saptanmıştır. Morfin bağımlısı maymunlara injekte edildiğinde hafif bir yoksunluk sendromuna neden olur; bu parsiyel agonist olması ile ilişkili olabilir. Bağımlı deney hayvanlarında morfin kesilmesine bağlı yoksunluk belirtilerini baskılayamaz. İnsanda öforijenik etkinliği ve bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür. Belirgin bir miyozis yapmaz. Narkotiklerle ilgili uluslararası kontrola tabi değildir; ancak Türkiyede de buna karşın yeşil reçete kapsamına alınmıştır. Hafif ve orta derecedeki ağrıda morfin kadar etkilidir; şiddetli ağrıda morfine göre zayıf kalır. Antitusif etkinlik de gösterir ve bu etkinliği analjezik dozunun altındaki dozlarda meydana gelir.

Tramadol'un santral etkisinin, opioid reseptörleri etkilemesinden ziyade ağrının noradrenerjik ve serotonerjik modülasyonunu omurilik düzeyinde güçlendirmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Akson uçlarına serotonin ve noradrenalin geri-alımını (re–uptake'ini) azaltır. Analjezik etkisinin opioid mü reseptör antagonisti nalokson tarafından zayıf şekilde inhibe edilmesine karşılık, α_2– adrenerjik reseptör blokörü yohimbin tarafından tama yakın derecede bloke edilmesi bu görüşü destekler.

Karaciğerde kısmen desmetiltramadol'a dönüşür; bu metabolitin analjezik etkinliği hayvan deneylerinde ana bileşiğinkinden daha fazla bulunmuştur.

Analjezik olarak ağızdan veya i.m. injeksiyonla 50–100 mg 4–6 saatte bir, yavaş-salan tableti ise 8 saatte bir verilir. İntravenöz injeksiyonla veya süpozituvar şeklinde rektal olarak verilebilir. En sık görülen yan tesiri sedasyondur (%5–6) ve bu, naloksonla antagonize edilmez. SSS irritasyonuna ait belirtiler, bulantı ve otonomik bozukluklar (ağız kuruluğu ve terleme gibi) yapabilir. Solunumu pek deprese etmemesi, konstipasyon yapıcı etkisinin fazla olmaması ve bağımlılık ve kötüye kullanım potansiyelinin düşük olması bu ilaca ajantaj sağlar. Hipotansiyon ve nadiren hipertansiyon yapabilir.

Pentazosin, butorfanol, nalbufin, nalorfin ve propiram fumarat: Bu ilaçlarm farmakolojik özelliklerine Kitabın 5. Baskı 2. Cildinde (bkz. s. 1953), 6. Baskı 2. Cildinde (bkz. s. 2024–25), 7. Baskı 2. Cildinde (bkz. s. 1943) ve 9. Baskı 2. Cildinde (bkz. s. 997) değinilmiştir. Türkiye'de pazarlanmamışlardır.

OPİOİD ANTAGONİSTLERİ

Nalokson

Kimyaca N–alilnoroksimorfon hidroklorürdür. Narkotik antagonisti olarak ilk tıbbi kullanıma giren nalorfinden daha güçlü ve tam bir antagonisttir. Bundan dolayı, önceden narkotik analjezik ilaç almış kişiler hariç, insana olağan dozlarda verildiğinde ruhsal durumla ilgili veya başka türlü belirgin bir farmakolojik etki oluşturmaz. Psikotomimetik etki veya solunum depresyonu yapmaz; bağımlılık yapma potansiyeli yoktur. Deney hayvanlarında, kullanılan doza göre, analjezik veya aksine antianaljezik etki yapabildiği bildirilmiştir; bunun terapötik bir değeri yoktur. İnsanda akupunktur tekniği ile ve deney hayvanlarında beynin periakvaduktal bölgesinin ve beyin sapında ağrı yolakları ile ilgili diğer nukleusların elektriksel stimülasyonu ile oluşturulan analjeziyi antagonize edebildiği gösterilmiştir. Mü, kappa ve delta reseptörlerin hepsini bloke eder; ancak mü reseptörlerin bu ilaca diğer reseptörlere oranla çok daha duyarlı oldukları saptanmıştır. "Sigma reseptörler" üzerinde zayıf parsiyel agonistik etki gösterir; bu etki mutad dozlarda belirgin değildir.

Nalokson; morfin ve benzeri analjeziklerin yaptığı etkilerden sadece solunum depresyonunu değil, fakat aynı zamanda analjeziyi, komayı, miyozisi, konvülsiyonu, gastrointestinal etkileri, bilyer spazmı, hipotansiyonu, hiperglisemiyi ve vazopresin salgısındaki artmayı da antagonize eder. Azot protoksidin yaptığı analjeziyi ve klonidinin yaptığı hipotansiyonu da antagonize ettiği gösterilmiştir. Hipnotiklerin ve alkolün yaptığı depresif etkileri düzeltmez.

Nalokson i.v. yoldan injekte edildiğinde etkisi 2 dakika içinde başlar; ciltaltına veya i.m. injekte edildiğinde etkisi biraz daha geç başlar. Vücutta çabuk metabolize edilir; eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 50 dakika kadardır, karaciğer mikrozomal enzimleri indüklenmiş kimselerde (alkolikler gibi) bu süre 30 dakikaya iner. Etki süresi kısa olduğundan narkotik analjeziklerin yaptığı solunum depresyonunun tedavisi için yinelenerek verilmelidir.

Nalokson **akut narkotik analjezik zehirlenmelerinde** erişkinlerde vè çocuklarda 2 mg dozunda i.v. injeksiyonla verilir. Aşırı dozda narkotik analjezik alınmışsa dozu arttırmak gerekir. Dekstropropoksifen ve pentazosin zehirlenmesinde de doz artırılır. İlk doz yetersiz kalmışsa 2–4 mg daha verilir. Etki süresi kısa olduğu için **bu dozlar 20–60 dakikada bir tekrarlanır.** Ven bulunamadı ise, doz i.m., ciltaltı veya sublingual da verilebilir; bu yollardan verildiğinde de etkisi çabuk başlar. Doğumda anneye verilen narkotik analjezik nedeniyle solunum depresyonu içinde doğan yenidoğana göbek kordonunu kesmeden önce umbilikal ven içine veya ciltaltına veya i.m. 0.01 mg/kg dozunda verilir; ilk doz yetersizse 3–5 dakika sonra tekrarlanır. Gerekirse, 30–90 dakika sonra tekrar uygulanabilir. Erişkinlerde ameliyat sırasında kullanılan narkotik analjeziğin yaptığı postoperatif solunum depresyonunun tedavisi için ufak dozda (1.5 μ g/kg) i.v. uygulanır; bu doz 2–3 dakikada bir, yeterli yanıt alınana kadar tekrarlanır.

Dengeli anestezide ameliyat bittikten sonra, ameliyat sırasında kullanılan narkotik analjeziğin kalıntı (rezidüel) etkisini antagonize etmek için kullanılabilir. Ancak postoperatif analjeziyi de ortadan kaldırması ve sempatik stimülasyon yaparak aritmi oluşturması riski vardır. Nalokson, pentazosin ve benzeri agonist–antagonist ilaçların yaptığı disforik tesirleri ortadan kaldırabilir.

Nalokson olağan dozda kullanıldığında belirgin bir yan tesir yapmaz. Bağımlılık ve tolerans oluşturmaz. Uluslararası kontrola tabi değildir.

Naloksonun diğer kullanılış yerleri: Tedavi veya kontrol programına alınacak narkotik analjezik bağımlılarının taranması için naloksonla tanı testi yapılabilir. Bu testin esası, nalokson injeksiyonu ile hafif ve kısa süreli yoksunluk sendromu oluşup oluşmadığına bakılmasıdır. Bunun için, nabzı ve ağızdan temperatürü izlenmekte olan hastaya önce cilt içine 0.02 mg ilaç verilerek alerjik olup olmadığı 10 dakika izlenir; değilse 0.18 mg ilaç deltoid kası içine i.m. uygulanır. Ön kolda veya göğüste kaz derisi görünümü oluşması ve diğer yoksunluk belirtilerinin meydana gelmesi bağımlılığı gösterir; eğer karar verilemiyorsa ilaç son olarak 0.18 mg i.v. injekte edilerek hastanın durumu izlenir. Daha fazla verilmez, çünkü hasta opioid bağımlısı ise yoksunluk sendromunu tetikler, bundan sakınılmalıdır.

Opioid bağımlısında göze damlatılan % 0.16'lık nalokson oftalmik solüsyonunun midriyazis yaptığı gösterilmiş ve bunun bağımlıların saptanmasında tarama testi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Naltrekson

Etki süresi naloksona göre çok daha uzun (24–48 saat) olan diğer bir tam antagonisttir. Detoksifikasyon yapılmış opioid bağımlılarında, **naltrekson idame programı** için kullanılır. Bu programın esası, eski bağımlıya günde bir kez 10 mg'dan başlayıp 50 mg'a kadar artırılan dozda ağızdan naltrekson vermektir. Naltrekson alındığı sürece kişi heroin veya benzeri ilacı uygulasa bile istediği keyif artırıcı etki oluşmaz. Naltrekson böylece kişide opioid ilaç özlemini kaldırır ve onun, kendini kontrol altında tutmasına yardım eder; bu uygulama eski bağımlının detoksifikasyondan sonra rehabilitasyonunu kolaylaştırır. Program belli bir süre uygulandıktan sonra duruma göre kesilir. Naltrekson, uyuncu artırmak için genellikle, intermitent bir şekilde haftada 3 gün pazartesi, çarşamba 100 mg ve cuma günü 150 mg olarak da verilebilir. Naltrekson hepatoselüler zedelenme yapabilir.

Günde ağızdan 50 mg naltrekson verilmesi ile alkol bağımlılarında alkol özleminin ve günlük içki tüketiminin azaldığı ve nüks insidensinin düşürüldüğü bulunmuştur. Naltreksonun sözkonusu etkisi, alkol alma isteğine ve almayı sürdürmeye beyindeki opioid peptid sistemindeki etkinlik artmasının eşlik ettiği varsayımına uygun düşer.

Opioid Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi ile İlgili Açıklamalar

OPİOİD ANALJEZİKLERİN KULLANILIŞ YERLERİ

Narkotik analjezikler, genel bir kural olarak, inflamatuvar niteliği bulunmayan ve antiinflamatuvar analjeziklere yeterli yanıt vermeyen **orta veya fazla şiddetli ağrıların tedavisi**nde kullanılırlar. Orta şiddetteki ağrılarda görece **zayıf opioidler** olan kodein veya dekstropropoksifen ya da onların aspirin, asetaminofen, dipiron ve benzerleri ile kombinasyonu yeterli olabilir. Şiddetli ağrılarda ağızdan veya parenteral olarak, **kuvvetli opioidler** olan morfin, meperidin, metadon ve benzerlerini kullanmak gerekir. Akut kullanılış halinde hastada ilaçların tolerans ve bağımlılık geliştirme potansiyelleri esas olarak bir sorun oluşturmaz.

Bu ilaçların başlıca kullanılış yerleri aşağıda belirtilmiştir.

(i) Doku zedelenmesine veya koliklere bağlı akut ağrı: Narkotik analjezikler postoperatif ağrı, kırık, yaralanma ve diğer tür travmalardan sonra oluşan ağrı ve koliklerde hastanın hem ağrısını ve hem de ağrıya karşı reaksiyonunu azaltmak veya geçirmek için yararlı olan ilaçlardır. Bu durumlarda ağrı şiddetli değilse, antiinflamatuvar bir analjezik ağızdan (aspirin gibi) veya intramüsküler (dipiron, diklofenak,naproksen veya ketorolak gibi) verilerek tedavi yapılabilir. Postoperatif ağrının bazı şekillerinde (fakat hepsinde değil), antiinflamatuvar bir analjezik, narkotik analjezikten daha fazla analjezi yapabilir.

Kolik ve benzeri, iç organ hastalıklarına bağlı ağrılara karşı, mümkün olan durumlarda ağrının nedeni teşhis edildikten sonra ilaç uygulanmalıdır. Analjezik uygulandıktan sonra kolik nedeninin teşhisi ve akut proçesin seyrinin izlenmesi zorlaşır.

(ii) Kronik ağrı: Kronik ağrıya karşı uzun süren narkotik analjezik ilaç kullanılması, ilaca karşı bağımlılık ve tolerans oluşması sorununu ön plana geçirir. Kronik ağrıya karşı narkotik analjezik ilaçlar kullanılırken **iki klinik durumun ayırt edilmesi gerekir** : a) Terminal kanser olguları ve b) diğer olgular. Birinci durumda ağrı, aspirin veya benzeri bir steroid-olmayan (non-steroidal) antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) (bkz. 66. Konu) ile ya da zayıf opioid analjeziklerle (kodein ve dekstropropoksifen gibi) ya da bu

bu iki grup ilacın kombinasyonu ile giderilemiyorsa, kuvvetli narkotik analjeziklerin yeterli dozda ve belirli doz intervalleri ile devamlı kullanılması esastır; bu durumda Türkiye ve diğer bazı ülkelerde kuvvetli analjezik olarak **ağızdan morfin** uygulanır. İkinci durumda da ağrının önce NSAİİ'lerle ve gerekiyorsa "kodein (veya dekstropropoksifen) + aspirin (veya benzeri bir NSAİİ)" kombinasyonu ile tedavisi denenmelidir. Ayrıca şiddetli ağrılı kronik durumlarda sinir yolu üzerine alkol injeksiyonu ile kalıcı sinir bloku yapılması veya cerrahi girişimle SSS içinde ağrı yolaklarının kesilmesi gibi yöntemler de denenebilir. Bu yaklaşımlar yeterli veya mümkün değilse, tek başına kuvvetli narkotik analjezik ile tedavi yoluna gidilir. Kanser olgularındaki ağrılar (kanser ağrısı) narkotik analjeziklerin kronik olarak en yaygın şekilde kullanıldıkları indikasyon olduğu için bu konuya aşağıda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

(iii) Obstetrik analjezi: Doğum eylemi esnasında gebenin doğum ağrılarını hafifletmek için narkotik analjezik kullanılabilir. Bu uygulama, bu konuda deneyimi olan hekimler tarafından yapılmalıdır. Gözönünde bulundurulması gereken iki önemli sakınca: a) gebenin uterus kontraksiyonlarının zayıflatılması ve b) bebeğin solunum depresyonu içinde doğmasıdır. İkinci sakınca, bebeğe doğumdan sonra narkotik antagonisti nalokson injekte edilerek ortadan kaldırılabilir. Obstetrik analjezik olarak en tercih edilen ve üstünde en fazla deneyim kazanılmış olan ilaç meperidin'dir.

(iv) Akut myokard infarktusu: Hastada mevcut şiddetli ağrı, korku, anksiyete ve panik halinin geçirilmesi için narkotik analjeziklerden yararlanılır. **Tercih edilen ilaç morfin**dir ve yavaş i.v. injeksiyonla dakikada 2 mg hızında 10 mg injekte edilir, gerekirse aynı hızda 5-10 mg daha verilir; yaşlılarda ve düşkün hastalarda doz yarıya indirilir. Morfin periferde belirgin vazodilatasyon yaparak aşağıda açıklandığı gibi kalbin ön-yükünü ("afterload") ve art-yükünü ("preload") düşürür; böylece myokardın iş yükünü ve oksijen gereksinimini azaltır. Kan basıncının belirgin derecede düşük olduğu olgular hariç, pentazosin kullanılmamalıdır; bu ilaç kan basıncını yükselterek kalbin yükünü artırır.

(v) Preanestezik medikasyon: Narkotik analjeziklerin bu amaçla kullanılışına daha önce değinilmiştir (bkz. 55. Konu).

(vi) Dengeli anestezi, nörolept anestezi ve nörolept analjezi: Morfin, meperidin ve gravimetrik etki gücü çok yüksek opioidler olan fentanil, sufentanil, remifentalnil ve alfentanilin, diğer ilaçlarla kombine edilerek genel anestezi yapmak için kullanılışlarına 55. Konuda değinilmiştir.

(vii) Akut sol kalp yetmezliği: Bu durumda gelişen akciğer ödeminin yaptığı dispneyi hafifletmek için morfin yavaş i.v. injeksiyonla dakikada 2 mg hızında 5-10 mg injekte edilerek kullanılır. Morfin venüllerde vazodilatasyona ve kanın periferde göllenmesine neden olarak kalbin art-yükünü azaltır ve periferik damar (arteriyol) rezistansını azaltarak ön-yükünü de düşürür. Ayrıca hastadaki anksiyeteyi geçirir. Hipoksiyi gidermek için morfinle birlikte mümkün olan durumlarda ve oksijen apnesi oluşmamasına dikkat ederek oksijen inhalasyonu yaptırılmalıdır. Bronşiyal astma krizine bağlı dispnede (bu hastalığı olanlarda kriz dışında da) morfin kesinlikle kontrindikedir.

(viii) Epidural morfin analjezisi: Lomber bölgede ve ağrılı yerin durumuna göre alt torakal bölgede 2 mg morfin'in 8–10 ml steril fizyolojik salin içindeki solüsyonu epidural mesafeye injekte edilerek yapılan analjezidir. Çabuk başlayan ve 12–24 saat süren analjezi oluşturur. Bu tür uygulamaya daha önce değinilmiştir (bkz. 56. Konu).

(ix) Diyare: Narkotik analjezikler anti-peristaltik ve anti-sekretuvar etkileri nedeniyle çeşitli diyare şekillerinde diyareyi düzeltebilirler. Bunlardan anti- diyaretik olarak kullanılanlar kötüye kullanım potansiyeli düşük olan kodein, difenoksilat ve loperamiddir (bkz. 97. Konu).

(x) Şiddetli öksürük: Kodein veya narkotik-olmayan antitusif ilaçlara cevap vermeyen şiddetli öksürük halinde kuvvetli narkotik analjezikler kullanılabilir. Ancak meperidin ve oksomorfon antitusif etkinlikleri yetersiz olduğundan bu durumlarda kullanılmazlar.

Kanser ağrısının tedavisi

Kanserin gelişmesi sırasında tümöre dolaysız veya dolaylı olarak bağlı bir şekilde gelişen ağrı her dönemde ortaya çıkabilir. Terminal dönem, ağrının en sık görüldüğü dönemdir; şöyle ki bu dönemdeki hastaların üçte ikisinden fazlasında tümöre bağlı ağrı görülür. Ağrı tümörün veya metastazının yumuşak dokuya yayılmasına, organları ve kemikleri tutmasına, sinir pleksuslarında veya gövdelerinde baskı (kompresyon) veya harabiyet yapmasına ve kafa kemiklerini, meninksi veya beyini tutması sonucu intrakranyal basıncı yükseltmesine bağlı olabilir; **Kanser ağrısı** deyimi esas olarak bu tür ağrıları içine alır. Ayrıca tümör tedavisi için yapılan **cerrahi girişimin** kronik bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (post-mastektomi, post-torakotomi ve boyun diseksiyonları sonrası sendromları ve "phantom" ekstremite sendromu gibi). Ayrıca hastaya uygulanan **kemoterapinin akut yan tesirleri** (oral mukozit, ekstravazasyon veya mesane spazmı gibi) ya da **kronik yan tesirleri** (periferik nöropati, femur başında aseptik nekroz veya postherpetik nöralji gibi) sonucu kısa veya uzun süren ağrı gelişebilir.

Çoğu zaman kronik nitelikte olan kanser ağrısının tedavisi için kural olarak **üç basamaklı tedavi yaklaşımı** uygulanır. Buna göre: (i) Hafif ve orta şiddetteki ağrıda önce **NSAİİ türü** (bkz. 66. Konu) non-opioid **analjezikler** uygulanır (4–6 saatte bir 250–750 mg aspirin veya 500–750 mg, diğer adıyla asetaminofen,* parasetamol gibi); sayılan ilaçların alternatifleri arasında naproksen, dipiron, diklofenak ve ibuprofen bulunur. (ii) Bundan önceki ilaçlarla kontrol altına alınamayan hafif ve orta şiddetteki kanser ağrısında, NSAİİ'lere "zayıf" narkotik analjezikler katılarak **kombine tedavi** uygulanır (4–6 saatte bir "250–500 mg aspirin + 30–60 mg kodein" veya " 500 mg parasetamol + 30–60 mg kodein" gibi). (iii) Adı geçen ilaç

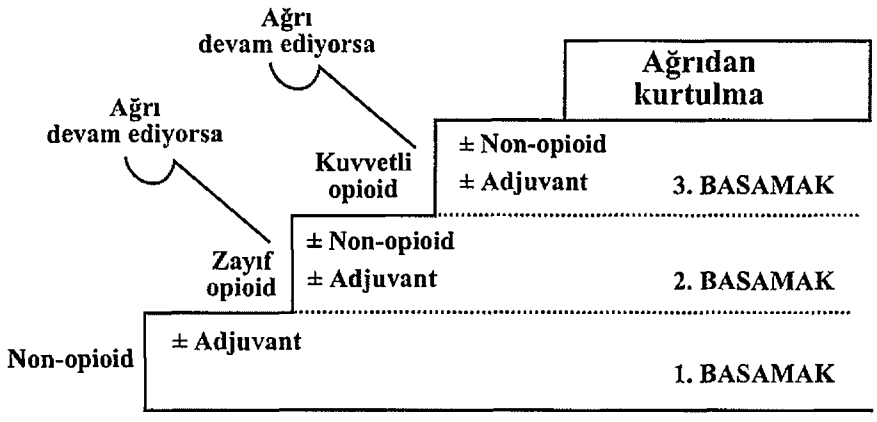
* Bu ilaç için Avrupa ülkelerinde parasetamol adı, ABD'de ise asetamifen kullanılır.

veya kombinasyonlara yanıt vermeyen şiddetli ağrılara karşı **kuvvetli analjezikler** olan morfin, metadon, hidromorfon, tramadol ve buprenorfin gibi narkotik analjezikler kullanılır. Meperidin, morfine göre daha kısa etki süreli (ortalama 3 saat) olduğu için kanser ağrısı gibi kronik ağrıların tedavisinde tercih edilmez. Diğer basamaklarda olduğu gibi üçüncü basamakta da ilave olarak NSAİİ türü analjezikler kullanılabilir. Analjezik ilaçlarla yeteri derecede kontrol altına alınamayan **(analjezik ilaca rezistan)** ağrılarda analjezik ilaçlarla birlikte **yardımcı (adjuvant)** ilaçlar kullanılır. Bunlar **antidepresanlar** (beyinde serotonerjik etkinliği artıran imipramin, klomipramin, fluoksetin ve amitriptilin gibi), **glukokortikoidler** (deksametazon ve prednizolon gibi), **antikonvülsan** ilaçlar (karbamazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin ve sodyum valproat gibi) ve ağızdan alınabilen lokal anestezikler (aslında antiaritmik olarak kullanılan flekainid gibi) dir. Sinir gövdelerinin veya pleksusların üzerindeki mekanik baskıya **(kompresyona) veya intrakranyal basınç artmasına bağlı ağrı**larda adjuvant olarak glukokortikoidler ve **deaferantasyon** (sinir tahribine bağlı) **ağrı**larında ya da **sempatik sistemin tutulmasına bağlı ağrı**larda antikonvülsanlar veya antidepresanlar kullanılır. **Tümör veya metastazlarının kemiği tutmasına bağlı ağrı**larda lokal prostaglandin oluşumundaki artmanın ağrıya katkısı nedeniyle aspirin ve diğer NSAİİ'ler (fakat antiinflamatuvar etkisi-olmayan parasetamol veya dipiron değil) narkotik analjeziklere mutlaka eklenmesi gereken adjuvantlardır. Yukarıda adı geçen trisiklik ve diğer antidepresanlar ve antikonvülsanlar kanser ağrısı dışında kalan **bazı kronik ağrı türleri**nde de yararlı olabilirler. Dekstroamfetamin, metilfenidat ve diğer **amfetaminler** narkotik analjeziklerin analjezik etkisini artırırlar ve ayrıca onların yaptığı sedasyonu azaltırlar. Antihistaminik ilaçlardan **hidroksizin** de narkotik analjeziklerin ağrı kesici etkisini artırabilir. Nöroleptik ilaçlar veya hipnosedatifler, analjezik etkiyi artırmazlar.

Kanser ağrısı tedavisinde **basamaklı tedavi, Dünya Sağlık Örgütü**nün bu konuda uygulanmasını tavsiye ettiği **3 ilkeden biri**ni teşkil eder. **Diğer iki ilke** şunlardır: **(i) İlacın ağızdan verilmesi:** Günde birkaç iğne batırılması, injeksiyon yapacak bir kişinin gerekmesi ve injeksiyon işlemine bağlı komplikasyonlar gibi sorunları ortadan kaldırır. Tedavinin maliyetini düşürür. Gelişmiş ülkelerde şiddetli terminal kanser ağrısının, önceki sayfalarda değinildiği gibi, 4–6 saatte bir ağızdan verilen uygun dozdaki morfin ile tedavisi en tercih edilen terapötik uygulama haline gelmiştir. Yavaş-salan tablet veya kapsül şekli günde 2 kez 12 saat ara ile verilir. **(ii) İlacın düzenli ve sürekli olarak verilmesi:** Terminal kanser ağrısı kronik seyri sırasında şiddet bakımından fluktuasyon (dalgalanma) gösterse bile hastanın ilacı, sadece ağrının şiddetlendiği anlarda değil, fakat belirli aralarla (4 saatte bir oral morfin solüsyonu veya tableti ya da 8–12 saatte bir, yavaş–salan morfin tableti gibi) sürekli olarak alması tavsiye edilir.

Kanser ağrısının tedavisinde narkotik analjeziklerin sürekli olarak verilmesi ile ortaya çıkan yan tesirlerden pratikte en fazla sorun yaratanı **konstipasyon**dur. Bunu önlemek için Senna glikozidi (bkz. 96. Konu) içeren tabletler günde iki kezden 4 saatte bire kadar değişen sıklıkta verilebilir. Yumuşatıcı laksatiflerden dokuzat sodyum veya potasyum günde 2–3 kez 100–200 mg verilebilir. Ayrıca hastanın bitkisel liflerden zengin diyete geçmesi tavsiye edilebilir.

Opioidlerin **bağımlılık yapma potansiyelleri** nedeniyle, bunların kullanılmasına karşı hekimler ve hastalar çekingenlik ve korku gösterirler. Bu davranış yersizdir, cahilliktir ve hekimliğin en önemli varlık nedeni olan ağrı ve ızdırabı dindirme ilkesine aykırıdır. Çeşitli epidemiyolojik incelemelerde; bu ilaçların kanserli hastalarda ağrıya karşı uzun süre kullanılması halinde bile psişik bağımlılık oluşması, bu arada ilaç özlemi ve ilaç arama davranışı gelişmesi ve hastanın tıbben gerekmeyen zamanlarda bile ilaç alma kompülsiyonu göstermesi, nadir olarak (hastanede yatanlar üzerindeki incelemelerde % 0.01 den az) gözlemlenmiştir. Bu açık gerçeğe karşın, sözü edilen yersiz çekingenlik ve korku nedeniyle **ağrılı kanser hastaları, çoğu zaman yetersiz tedavi edilirler;** bu tıbbi etiğe aykırı olan ve düzeltilmesi gereken bir tutumdur. Psişik bağımlılıktan farklı olarak, sürekli narkotik analjezik tedavisi uygulananlarda **fiziksel bağımlılık**, ilaç uygulama süresi ve kullanılan günlük dozla orantılı bir şiddette daima meydana gelir ve kendini ilaç birden kesildiğinde ortaya çıkan yoksunluk sendromu ile belli eder. Fiziksel bağımlılıkla birlikte tolerans gelişir. Bir haftalık hatta birkaç haftalık sürekli uygulama sırasında **fiziksel bağımlılık ve tolerans** gelişmesi genellikle fazla belirgin olmaz; uygulama daha uzadığı zaman kaçınılmaz olarak belirginleşir. Tolerans gelişmesi, verilen dozun etki süresinin giderek kısalması ile



Şekil 64.3. Kanser ağrısının tedavisinde **üç basamaklı yaklaşım.** Bir basamaktan diğerine geçmeden önce o basamaktaki ilaçların yeterli dozda ve gereğinden uzun olmayan uygun aralarla verilmesi gerekir.

kendini belli eder; gerçekte etki şiddeti de azalır. Halen açıklanamayan nedenlerle toleransın gelişme hızı bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Bazı hastalarda bir haftada, bazılarında ise aylarca süren uygulamadan sonra kendini gösterir ve dozu artırmak gerekir.

Uzun süren uygulamadan sonra **opioid ilaçlar kesilecekse** (örneğin ağrı nedeninin cerrahi girişimle ortadan kaldırılması durumunda olduğu gibi) günlük doz giderek azaltılmak suretiyle ilaç yavaş olarak kesilir (yamuklama, "tapering"). Ancak ilk kademede günlük doz birden 1/4'üne indirilir ve bu doz iki üç gün verilir; morfin için günde 10–15 mg düzeyine (diğerleri için bu kadarlık morfine eşdeğer doza) inene kadar 2–3 günde bir doz yarı yarıya azaltılır. Bu son dozda iki gün daha ilaç verilerek kesilir. Şurası bir kez daha vurgulanmalıdır ki morfin ve benzeri narkotik analjeziklere karşı yukarıda sözü edilen yersiz çekingenlik ve korku bazı hekimlerde o kadar fazladır ki, değil kronik kanser ağrısına karşı, postoperatif ağrı gibi birkaç günlük uygulama gerektiren durumlara karşı bile bu ilaçları kullanmaktan gereksiz yere kaçınırlar.

Opioid analjezik ilaç tüketiminin kontrolu

Bağımlılık yapma potansiyellerinin yüksekliği, görece fazla kötüye kullanımları ve opioid ilaç kötüye kullanımının birçok ülkede eskiden beri önemli sosyal ve halk sağlığı sorunu yaratması nedeniyle narkotik analjezik ilaç tüketimi uluslararası kontrol altına alınmıştır. Kontrol sistemi ile ilgili çalışmalar, bu yüzyılın başından itibaren başlamış ve sistem giderek geliştirilmiştir. Halen uluslararası kontrol ve taraf ülkelerde ulusal kontrol, 1961 Narkotik İlaçlar Tek Sözleşmesine (Single Convention on Narcotic Drugs) göre yapılır. Bu kontrolün Türkiye'de tıp mensupları ile ilgili pratik önemi olan yönü, bu ilaçların hastane-dışı eczanelerden özel kırmızı reçete ile alınabilmesi ve bir reçeteye yazılabilecek maksimum ilaç miktarının kısıtlanmış olmasıdır; bu konuda ayrıntılı bilgi 15. Konuda verilmiştir. Ülkemizde genelde iyi tasarımlanmış olan kontrol yöntemlerinin uygulamada pratik nedenlerle akılcı bir şekilde yürüyememesi, reçete yazan hekimler ve diğer ilgililer tarafından bu ilaçların zararına göre yararının iyi değerlendirilememesi ve bağımlılık yapması ile ilgili yanlış inanışlar ve abartmalar nedeniyle; tıbbi gereksinimi olan şiddetli ağrılı (bu arada terminal kanserli) hastaların, bu güçlü analjezik ilaçlardan yeteri kadar yararlanamadıkları görülmektedir.

Opioid analjezik ilaç bağımlılarının tıbbi bakımı

Bu ilaçlara bağımlı kimselerin tıbbi bakımları konusunda farmakoloji bakımından önemli iki ana yaklaşım vardır:

(i) Detoksifikasyon: Uygun yöntemlerle ilacın kesilmesini ve böylece bağımlının ilaçtan "temizlenmesini" amaçlayan yaklaşımdır. Birçok ülkede **hızlı detoksifikasyon** şeklinde yapılır. Bu uygulamada ilaç birden kesilir ve ortaya çıkan yoksunluk sendromu belirtileri palyatif yöntemlerle hafifletilmeye çalışılır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan bir ilaç **klonidin**dir; günde 17 μg/kg dozunda ağızdan (bölünerek 3 kezde) verilir. Klonidin tedavisi 7–21 gün süre ile uygulanır. Kısa etki süreli opioidleri kullanan bağımlılarda süre, belirtilen aralık içinde kısa tutulur. Klonidinin terapötik etkisi, beyinde locus coeruleus'u, oradaki nöronların α_2-adrenerjik reseptörlerini aktive ederek, farklı (opioid) reseptörler üzerinden etki yapan morfin gibi, inhibe etmesine dayanır. Opioid ilacın kesilmesi, onun bu nöronlarda opioid reseptörler üzerinden yapmakta olduğu inhibisyonun ortadan kalkmasına neden olur; yoksunluk belirtilerinin sadece bir bölümü (hepsi değil), locus coeruleus'un inhibisyondan kurtulmasına bağlıdır; klonidin bunu önler. Klonidin'ni en sık görülen yan tesiri hipotansiyon ve bazı akut psikiyatrik reaksiyonlardır. Sözkonusu indikasyonda klonidin yerine kullanılabilecek olan ve aynı mekanizma ile etki yapan bir ilaç **lofeksidin**'dir; klonidine göre daha az hipotansiyon yapar. Başlangıçta ağızdan günde 2 kez 200 μg verilir; doz giderek artırılarak günde 2.5 mg'a çıkartılır. En az 7 gün kullanılır. Bir süre kullanıldıktan sonra her iki ilacın da günlük dozunu en az 2–4 gün içinde giderek azaltmak suretiyle kesilmesi gerekir; birden kesilmeleri rebound hipertansiyon yapabilir. Detoksifikasyon sırasında yoksunluk belirtilerinin hafifletilmesi ve hastanın sakinleştirilmesi için benzodiazepinler ve onlarla birlikte fenotiazin türevi nöroleptik ilaçlar da kullanılabilir. Ayrıca detoksifikasyonu hızlandırmak için bazen, birkaç gün narkotik antagonistleri de verilebilir. İlacın birden kesilmesi suretiyle yapılan detoksifikasyona yabancı literatürde **"cold turkey" (soğuk hindi) yaklaşımı** adı verilir.

Detoksifikasyonla ilgili diğer bir yaklaşım, bağımlının kullanmakta olduğu ilaç kesilip onun yerine hemen eşdeğer dozda ağızdan **metadon ikamesi (yerine konulması/ sübstitüsyonu)** yapılması ve metadon dozunun 5–21 gün içinde her gün azaltılarak kesilmesidir. Bu yaklaşıma **ikameli detoksifikasyon** adı verilir. Bu şekilde ilacın birden kesilmemiş olması ve metadon kesildiğinde bu ilacın etki süresinin uzunluğu nedeniyle etkisinin bir süre daha devam etmesi, hastada şiddetli yoksunluk belirtileri oluşturmaksızın detoksifikasyonun tamamlanmasına olanak verir. İkame için metadon yerine buprenorfin, kodein veya dekstropropoksifen kullanmayı öngören ikameli detoksifikasyon rejimleri de vardır. Bazı Doğu Asya ülkelerinde (Tayland gibi), afyon tabletleri ile ikameli detoksifikasyon yapılır.

(ii) Metadonla ve diğer opioidlerle idame: Detoksifikasyondan sonra tekrar ilaca başlama olasılığı fazla olan bağımlılarda eskiden beri **metadonla idame programı** uygulanır. Bağımlılık yapan ilacın kesilmesine değil, esas olarak, kişinin metadon etkisi altında rehabilitasyonuna, işini sürdürebilmesine, kriminel davranışının önlenmesine ve i.v. ilaç kullananlarda AİDS ile bulaşma ve AİDS'i bulaştırma riskinin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. **Metadon polikliniklerinde** ("methadone outpatient clinics") **çok cepheli bir program** çerçevesinde uygulanır; maliyeti yüksektir. İlaç bağımlısı olan kişilerin bağımlılığını yasal olarak sürdürebilmesini öngörmesinin yarattığı moral ve etik sorunlar ve diğer sorunlar nedeniyle birçok ülkede ve bu programı uzun bir zamandır uygulayan A.B.D.'nin birçok eyaletlerinde uygulanmamaktadır.

Metadon idame programında bağımlıya poliklinikte gözetim altında, günde genellikle 40–60 mg metadon ağız-

dan verilir. Eve ilaç götürülmesine genellikle müsaade edilmez. Bunların büyük bir kısmının metadon dışında, başka bir bağımlılık yapıcı ilaç almadıkları, fakat geri kalanların diğer opioidleri, kokain, amfetamin ve diğer ilaçları kullandıkları idrar analizi yapılan incelemelere dayanarak bildirilmiştir. İngiltere'de metadon ile idame yanında heroin ile idame programı (!) da uygulanır; sonuncu uygulama pek çok ülkenin sakıncalı gördüğü ve uygulamadığı bir yöntemdir. Son zamanlarda **buprenorfin** veya **naltrekson** da detoksifikasyon yapılanlarda ikame ve/veya idame tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır (bkz. 11. konu, s. 815).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

(1, 3, 5 ve 6 sayılı ilaçlar kırmızı reçeteye tabidir)

1. **MORFİN HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI**
   - Morphine HCl Ampul (Galen): 10 mg morfin hidroklorür/1 ml, 10x 1 ml ampul/kutu; 20 mg morfin hidroklorür/1 ml, 5x 1 ml ampul/kutu
   - M-Eslon Mikropellet Kapsül (Nobel): 10 mg morfin hidroklorür, 21 kapsül/kutu; 30 mg morfin hidroklorür,14 kapsül/kutu; 60 mg morfin hidroklorür , 7 kapsül/kutu ve 100 mg morfin hidroklorür , 7 kapsül/kutu
2. **KODEİN MÜSTAHZARLARI**
   - Doladamon P Draje (İ.E. Ulagay): 15 mg kodein, 300 mg parasetamol ve 10 mg siklonyum bromür, 20 draje/kutu
   - Fenokodin Tablet (Adeka): 20 mg kodein ve 10 mg dionin, 20 tablet/kutu.
   - * Sadece kodein içeren analjezik müstahzarları Türkiye'de yoktur. Pilül veya oral solüsyon (damla) şeklinde majistral reçete ile eczanelerde yaptırılabilir; aynı şekilde, aspirin gibi eczanelerde substans olarak bulunması olası narkotik-olmayan analjeziklerle kombinasyonu kaşe şeklinde yazılabilir.
3. **MEPERİDİN HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI**
   - Aldolan Ampul (Liba): 100 mg meperidin hidroklorür/2 ml, 5x 2 ml ve 25x 2 ml ampul/kutu
   - Pethidine Antigen Injection B.P. (Filiz Ecza Deposu): 100 mg meperidin hidroklorür /2 ml ampul, 10x 2ml ampul/kutu
4. **DİFENOKSİLAT VE LOPERAMİD HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI**
   - Lomotil Tablet (Ali Raif): 2,5 mg difenoksilat hidroklorür ve 0,025 mg atropin sülfat, 20 tablet/kutu.
   - Lomotil Likid (Ali Raif): 5 mg difenoksilat hidroklorür ve 0,025 mg atropin sülfat /ml, 60 ml şişe/kutu
   - Lopermid Tablet (Saba): 2 mg loperamid, 20 tablet/kutu
5. **FENTANİL SİTRAT MÜSTAHZARLARI**
   - Actiq Oromukozal Aplikatörlü Pastil (Genesis): 200 µg (314,2 µg), 400 µg (628,4 µg) ve 800 µg (1256, 8 µg) fentanil (fentanil sitrat) , 3 pastil/kutu
   - Durogesic Transdermal Flaster (Janssen-Cilag): 12 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg ve 100 µg fentanil/saat salan 5 flaster/kutu
   - Fentanyl Ampul (Janssen-Cilag): 0,01 mg fentanil (0,57 mg fentanil sitrat) / 2 ml, 50x 2 ml ampul/kutu ; 0,05 mg fentanil (0,785 mg fentanil sitrat) / 10 ml, 50 x10 ml ampul/kutu
   - Fentanyl BP Antigen Ampul İ.V. Citrate Ampul (Filiz Ecza Deposu): 0,01 mg fentanil (0,57 mg fentanil sitrat) / 2 ml, 10x 2 ml ampul/kutu ; 0,05 mg fentanil (0,785 mg fentanil sitrat) / 10 ml, 10 x10 ml ampul/kutu
6. **TRAMADOL HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI**
   - Contramal Retard Tablet (Abdi İbrahim): 100 mg tramadol, 30 tablet/kutu.
   - Contramal Kapsül (Abdi İbrahim): 50 mg tramadol, 20 kapsül/kutu
   - Contramal Ampul (Abdi İbrahim): 100 mg/2 ml tramadol, 5x 2ml ampul/kutu
   - Contramal Damla (Abdi İbrahim): 100 mg tramadol /ml oral damla, 10 ml şişe/kutu
7. **NALOKSON HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI.**
   - Naloxon HCl Ampul (Meditera): 0,4 mg nalokson/1 ml, 10x 1ml ampul/kutu
8. **METADON HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

65. Konu
İLAÇ KÖTÜYE KULLANIMI VE İLAÇ BAĞIMLILIĞI

S. Oğuz Kayaalp ve Tayfun Uzbay

Giriş • Bağımlılık-yapıcı İlaçların Çeşitli Kullanılış Biçim ve Dereceleri • Bağımlılığa Yol Açan Etkenler • Bağımlılık oluşmasında pekiştirinin önemi • 3. Kullananın Kişisel Özelliklerinin Kötüye Kullanım ve Bağımlılıktaki Önemi (Predispozisyon) • Sosyokültürel Etkenler • İlaç Kötüye Kullanımını Başlatan Özel Yardımcı Etkenler • Kötüye Kullanılan Maddelerin Kaynağı • Psişik ve Fiziksel Bağımlılık • Psişik (Psikolojik) Bağımlılık • Fiziksel (Fizyolojik) Bağımlılık • Tolerans • Fiziksel Bağımlılık Oluşumunun Temel Mekanizmaları • Çapraz-bağımlılık • İlaç Kötüye Kullanımı ve Bağımlılığında Kişisel ve Sosyal Zarar • Bağımlılık Durumlarının Tiplendirilmesi • Bağımlılık Tipleri ve Başlıca Nitelikleri • 1. Morfin (Opioid) Tipi Bağımlılık • 2. Alkol Tipi Bağımlılık (Alkolizm) • 3. Barbitürat Tipi Bağımlılık • 4. Tütün Tipi Bağımlılık • 5. Amfetamin Tipi Bağımlılık • 6. Kokain Tipi Bağımlılık • 7. Esrar (Marihuana) Tipi Bağımlılık • 8. Halüsinojen (LSD) Tipi Bağımlılık • 9. Khat Tipi Bağımlılık • 10. Uçucu Tipi Bağımlılık • İlaçların Bağımlılık Yapma Potansiyelinin Saptanması •

İlaçların tıbbi indikasyon dışında kullanılması ve özellikle, hekimin gerek göstermediği durumlarda kişinin kendi inisiyatifi ile veya yetkisiz kişilerin tavsiyesi üzerine kullanılması, **ilaç kötüye kullanımı veya tıbbi-olmayan ilaç kullanılışı** diye adlandırılır. Bu, ilaç kötüye kullanımının geniş anlamdaki tanımıdır. Bu tanıma göre bütün ilaçlar için kötüye kullanım söz konusudur. Böylece antibiyotiklerin, vitaminlerin, antasid ilaçların, glukokortikoidlerin, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların, diüretik ilaçların, anabolik steroidlerin ve diğer ilaçların kötüye kullanımından söz edilebilir. İlaç kötüye kullanımı ile **yanlış ilaç kullanılması** (başka bir deyişle, ilacın kötü kullanılması) farklı şeylerdir. Yanlış ilaç kullanılması, onu doğru olarak kullanması gereken kimselerin yani hekimlerin, hekim kontrolu altında ilaç uygulayan sağlık personelinin ve hekimin tavsiye ve tarifine göre ilaç alan hastaların ilacı yanlış indikasyonda, yanlış dozda, yanlış yoldan, yanlış aralıklarla, çok kısa veya çok uzun bir süre kullanmaları gibi durumları ya da benzer durumları kapsar.

İlaç kötüye kullanımın, bu bölümde açıklanacak özel bir anlamı belirli **psikotrop (diğer adıyla psikoaktif) ilaçların** insanda yaptıkları keyif artırıcı davranışsal etkileri nedeniyle tıbbi bakımdan gereksiz bir şekilde ve kişinin inisiyatifiyle kullanılmasıdır. Bu bağlamda, sadece, hekimlikte ilaç olarak kullanılmakta olan maddeler değil, fakat aynı zamanda ilaç niteliğinde olmayan psikoaktif maddeler de kötüye kullanılır. Bu nedenle ilaç kötüye kullanımı ve bağımlılığı yerine **"madde kötüye kullanımı"** ve **"madde bağımlılığı"** terimini kullanmak daha doğru bir yaklaşımdır. Bu terim ilaç olarak kullanılan bağımlılık yapıcı maddeleri de kapsamaktadır.

Keyif artırıcı etkinliği olan psikoaktif maddelerin devamlı kötüye kullanımı zamanla **madde bağımlılığına** yol açabilir. Kötüye kullanım ve bağımlılık tıbbi bakımdan **davranışsal (behevyoral) sendromlardır.** Bu iki durum için, konu ile ilgili çeşitli kuruluşlar ve uzmanlar değişik tanımlar ortaya atmışlardır. Kötüye kullanım için yukarıda belirtilen tanımda görelilik payı vardır.Örneğin alkol ve tütün kullanımı, özel durumlar hariç kötüye kullanım sayılmadığı halde, psikotropik etki profili kısmen bunlara benzeyen esrar kullanımı daima kötüye kullanım sayılır.

Bağımlılık deyimi yerine, kullanılan diğer bir deyim, yabancı dilden gelen **adiksiyon**'dur. Bu deyim, latince kendini bir şeye tabi kılmak, ona teslim etmek anlamına gelen **ad dicere**'den türetilmiştir. Bunun en uygun Türkçe karşılığı **tutkunluktur.** Psişik ve psikiyatrik bozuklukların tanımını ve tanısını açık seçik hale getirmek ve standardize etmek için hazırlanan ve devamlı güncelleştirilen bilimsel bir kaynak olan Amerikan Psikiyatri Derneğinin (APA'nın) DSM IV (1994) kılavuzunda (5. Baskısının 2012'de çıkması beklenmektedir) davranışsal belirtilere ve bireylerarası etkileşimdeki bozuklukların türüne ve derecesine göre madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı için somut tanımlar yapılmıştır. Bu kaynakta bağımlılık yerine adiksiyon deyimi kullanılır; ancak, analitik değerlendirmeye göre bağımlılığın psikolojik (psişik) ve fiziksel bağımlılık öğelerinin bulunması nedeniyle bağımlılık deyimi kavram karışıklığına yol açtığı için, davranışsal bir sendrom bağlamında klinik metinlerde **tutkunluk** deyimi bağımlılığa yeğlenmelidir. Bu sendromun biyolojik temeli bağlamında bağımlılık deyiminin kullanılması uygun olur. Gerçekten bağımlılık ("dependence") biyolojik bir olaydır. Organizmanın psikoaktif ilaçlara maruz kalması sonucu insanlarda meydana gelebildiği gibi, onlara maruz bırakılması sonucu deney hayvanlarında veya **hayvan modellerinde** (sıçan, maymun ve diğerleri gibi) meydan getirilebilir ve çeşitli boyutları ölülebilir.

Kötüye kullanılan psikoaktif maddelerin hepsi, aslında **bağımlılık-yapıcı**, başka bir deyişle **adiktif maddelerdir.** Madde kullanma veya ona maruz kalma kötüye kullanma düzeyinde kalmış ise beyinde psişik bağımlılık ve fiziksel bağımlılık oluşması ile ilişkili davranışsal ve somatik fonksiyonları düzenleyen merkezlerde biyolojik adaptasyon olaylarının veya adaptif değişikliklerin meydana gelmediği ya da belirgin olmadığı kabul edilir. Bu nedenle madde kötüye kullanımı göreli olarak biyolojik bir olay sayılmaz. Oysaki bağımlılık yukarıda açıklandığı gibi biyolojik bir olaydır. Bağımlılığı psikolojik ve fiziksel öğeleri ile laboratuvar deneyleri ile hayvan modellerinde ve klinik testlerle insanlarda ortaya koymak ve ölçmek mümkündür. Fiziksel bağımlılık, maddeye duyarlı nöron sistemi içeren tüp içindeki, vücuttan çıkartılmış (izole) bir organda (kobay ileumu gibi) bile meydana getirilebilir.

Madde bağımlılığı, psikotrop bir madde ile santral sinir sistemi (SSS) arasındaki etkileşmeden doğan ve ilacın keyif artırıcı psişik tesirlerini duyumsamak ve bazen de yokluğunun vereceği huzursuzluktan sakınmak için, ilacı

devamlı veya periyodik olarak alma dürtüsü veya kompülsiyonu başta olmak üzere çeşitli davranışsal ve diğer reaksiyonların eşlik ettiği psişik ve bazen de ilave olarak somatik (fiziksel) nitelikli bir durumdur. Bu, Dünya Sağlık Örgütü'nün ilgili komitesinin yaptığı bir tanımdır. Operasyonel bir yaklaşımla madde bağımlılığı, kısaca, psikotrop madde kullanmanın, kullanan kişinin günlük etkinlikleri içinde öncelik sırasının arttığı ve daha evvelki yüksek öncelikli olağan etkinlik ve davranışların önüne geçtiği ve bu nedenle çevresine karşı sorumluluk ve yükümlülüklerini ihmal ettirdiği bir durumdur.

Bir maddeyi bağımlılık oluşmaksızın kötüye kullanan kimse, maddenin günlük etkinliklerini bozmamasına özen gösterecek kadar bilinçli ve kendine egemendir. Oysaki madde bağımlısı normal günlük etkinliklerinin madde almasını engellemesini, rahatsız edilme sayacak kadar bilinçsizdir ve kendini ilacın egemenliğine teslim etmiştir. Madde bağımlılığı bir hep veya hiç olayı değildir; maddeye veya madde grubuna göre değişen derecelerde ve belirli bir madde ile koşullara göre değişen boyutlarda oluşur. Ayrıca bağımlılığa dayanmayan düzenli ilaç kötüye kullanımı ile bağımlılık arasındaki sınır da kesin değildir. Bağımlılığın derecesi, **ilaç arama davranışının** ve **dürtüsünün** derecesi ile ve bu dürtünün günlük etkinlikler içindeki öncelik sırası ile ölçülebilir.

Bağımlılık yapan ilaçlar SSS'inde önemli derecede psişik stimülasyon veya depresyon oluşturan, sonuçta algılama, duygudurum, diğer mental durumlar, davranış ve bazen motor fonksiyonlarda bozukluk yapan psikoaktif ilaçlardır. Bağımlılık yapan psikoaktif ilaçlara basında ve yasal metinlerde **uyuşturucu ilaçlar veya narkotik ilaçlar** adı verilir. Bu deyimin bilimsel bir değeri yoktur ve yanıltıcıdır; çünkü bağımlılık yapan maddelerin ancak bir bölümü narkotik yani SSS'de depresyon yapıcı niteliktedir, diğerleri ise stimülan niteliktedirler (amfetaminler, kokainler ve halüsinojenler gibi).

Santral sinir sistemini etkileyen, fakat belirgin psişik etkisi olmayan ilaçlar (örneğin antiepileptik ilaçların ve antiparkinson ilaçların çoğu ve striknin, niketamid ve pentiletetrazol gibi analeptik ilaçlar), bağımlılık oluşturmazlar. Ayrıca, Rauwolfia alkaloidleri, fenotiazinler ve butirofenon türevi nöroleptik ilaçlar gibi psikotrop etkileri bulunmakla beraber, bu etkileri normal bir kimsede keyif artması şeklinde olmayan ilaçların da bağımlılık yapma potansiyeli genellikle yoktur.

Bağımlılık -Yapıcı Maddelerin Çeşitli Kullanılış Biçim ve Dereceleri

Bir ülkede uygulanan ilaç kontrolu ve kaçak ilaç ticaretini (özel deyimiyle bağımlılık yapıcı madde trafiğini) önleme etkinliklerinin sıkılık derecesine göre bireyler bağımlılık yapan ilaçlara veya maddelere az veya çok maruz durumdadırlar. Madde bağımlılığı sorununun yoğunluk kazandığı Batı ülkelerinde yapılan incelemeler bağımlılık yapan madde veya ilaca maruz kalan ve onu kendi üzerinde deneyen kimselerin ("experimenter"lerin) çoğunun, maddeyi bir veya birkaç kez kullandıktan sonra bıraktıklarını göstermiştir. Bunların az bir kısmı maddeyi, arada sırada ve özellikle eğlenti ve dinlenti amacıyla kullanmaya devam ederler. Bunlara **dinlentisel madde kullanıcılar** (recreational users) veya **arada sırada kullanıcılar** (occasional users) adı verilir. Böyle kimselerde biyolojik anlamıyla bir bağımlılık oluşmamıştır ve ilaç kullanımlarını kontrol altında tutabilirler; fakat bunlar madde bağımlısı olmaya büyük bir olasılıkla adaydırlar ve bağımlılığın kişisel ve sosyal zararlarına kısmen maruzdurlar. Bu tür kullanılış biçimlerine toplu bir adlandırma ile bağımlılık-yapıcı maddelerin **bağımlılıksız (non-adiktif) kullanılışı** adı verilir. ilk kullananların veya arada sırada madde alarak bir süredir kullanmakta devam edenlerin görece az bir kısmında bağımlılık yapan maddeye karşı önüne geçilemeyen derecede aşırı bir özlem veya kompulsiyon oluşur ve bunlarda madde kullanımı üzerinde iradenin kontrolü kalkar. Böyle kimseler, bağımlılık oluşması nedeniyle madde kullanmaya devam etmek zorundadırlar.

Dinletisel olarak en sık kullanılan keyif verici maddeler alkol ve tütündür. Bunlar görece ucuzdur ve kullanımları pek çok ülkede toplumca hoş görülmektedir.

Söz konusu ilaç veya maddelerin **bağımlılık yapma kapasitesi** veya **bağımlılık yapma riski (adiktif riski),** onları başlangıçta şu veya bu nedenle bir veya birkaç kullanan kişilerin yüzde kaçında zamanla ilaç alımı üzerinde iradenin kontrolünün kaybolduğu ve bağımlılık oluştuğu ile ölçülür. Adiktif riski en yüksek olan maddelerin başında tütün, heroin ve kokain gelir. ABD de yapılan bir araştırmada incelmeye alınan popülasyonda anılan 3 maddeyi *en az bir kez deneyenler*in yüzdesi sırasıyla, %75.6, %1.5 ve %15.2 bulunmuştur; bunlar içinden *bağımlılık gelişenlerin yüzdesi* sırasıyla %24.1, %0.4 ve %2.7'dir. İkinci sıra rakamları birinciye bölerek bulunan *bağımlılık yapma riski* sırasıyla %75.6, %23.1 ve %16.4'tür. Alkolü en az bir kez kullananlar, %91.5 bulunurken, bağımlılık gelişenler %14.1 ve alkolun bağımlılık yapma riski kokainle olana yakındır (%15.4).

Ağrılı durum nedeniyle hastane dışında hekim reçetesiyle opioid analjezik kullanan kişilerin çoğu, ellerinde ilaç kalmış olsa bile, ağrılı durum geçince ilaç kullanmayı durdururlar. Hastalığı nedeniyle benzodiazepinleri kullanan kimseler de, genellikle doz ve tedavinin süresi bakımından dikkatlidirler; bunların ancak az bir kısmı, ilacı kullanma nedeni ortadan kalksa bile onu kullanmakta devam ederler. Bağımlılık-yapıcı ilaçların hekimin tavsiyesi ve onun kontrolu altında hasta tarafından geçici olarak kullanılmasının, kompülsif ilaç kullanılışına neden olması önemsiz bir oranda ortaya çıkmaktadır. Koşulların yarattığı stresi gidermek için bağımlılık yapan ilaç kullanan kişilerde de bu koşulların elverişsizliği ortadan kalkınca ilaç kullanılmasına çoğu kez son verilir. Vietnam savaşında Amerikan ordusundaki askerlerin yaklaşık yarısının heroin veya diğer bir opiyat kullandığı ve kullananların yaklaşık 1/5'inde bağımlılık geliştiği kestirilmiştir; kullananların büyük bir kısmı adıgeçen ülkeden kendi ülkelerine gitmek üzere ayrılmadan önce heroine ve benzeri ilaca çoğu kez kendi inisiyatifleriyle son vermişlerdir.

Bağımlılığa Yol Açan Etkenler

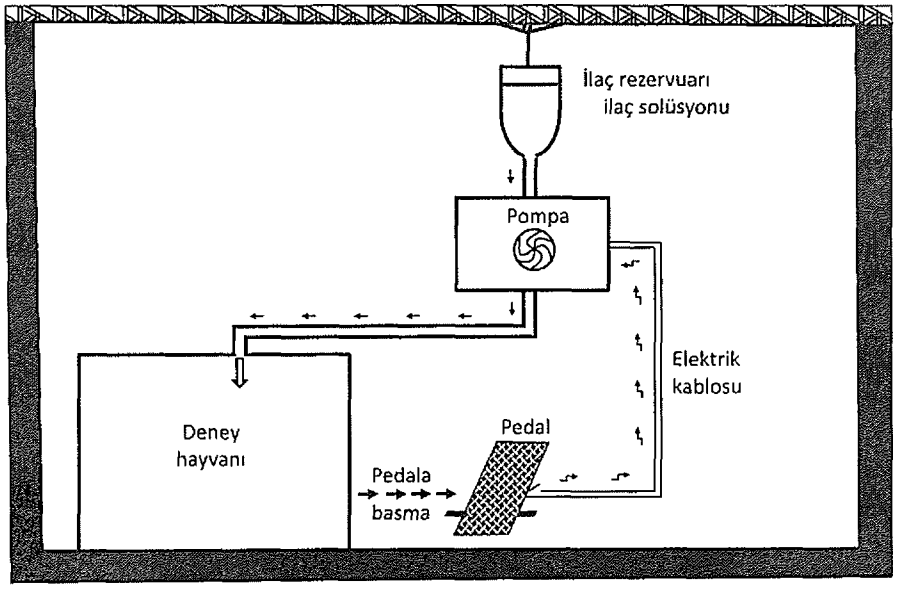
Belirli psikoaktif maddelerin kötüye kullanılmasında ve bağımlılık oluşturmasında **üç tür faktör** rol oynar:

i) İlacın pekiştiri yapması, ii) Kullananın kişisel özellikleri ve iii) Çevresel (bu arada sosyo-kültürel) etkenler.

Bağımlılık oluşmasında pekiştirinin önemi: Bağımlılık-yapıcı tipteki psikotrop maddelerin önemli ortak özellikleri pekiştirici (reinforcer) olmalarıdır. Bir maddenin ruhsal durumda ve davranışta yaptığı farmakolojik etki, onu tekrar tekrar kullanma veya ilaçsız edememe davranışını teşvik ediyorsa ya da pekiştiriyorsa, böyle bir madde pekiştiricidir. Böyle bir pekiştiriye "pozitif pekiştiri" adı verilir. Maddenin oluşturduğu keyif artması (mood elevation) veya öfori, **pozitif pekiştirici** ana etkendir. Öfori yapıcı etkiye maddenin **hedonik etkisi** adı da verilebilir. Madde kullanmayı sürdürmede rol oynayan pekiştirinin negatif diye nitelendirilen **şekli** de vardır. Şöyle ki bağımlılık kazanılan maddeyi kesmenin veya onu bulamamanın keyifte yapacağı azalma veya kaybolma bağımlı için negatif (olumsuz) bir durumdur. Bağımlı bu duruma düşmekten sakınmak için maddeyi almaya devam eder. Bu olaya **negatif pekiştiri** adı verilir. Maddenin kesilmesine bağlı olumsuz durum, heroin ve diğer opioidler, kokain, alkol ve uyku ilaçları gibi SSS depresanlarına bağımlı olanlarda o kadar belirgin ve ciddi semptom ve işaretlerle kendini gösterir ki bu durum **yoksunluk (abstinens) sendromu** diye adlandırılır. Hasta için ızdırap verici ve yıldırıcı olan bu olay özellikle adı geçen madde türlerine bağımlılığın pekiştirilmesinde önemli rol oynar. Hastanın bağımlılık yapan maddeyi kullanmadığı zaman ortaya çıkan organik nedene bağlı bir ağrı, şiddetli uykusuzluk, ruhsal bozukluğa bağlı ağır anksiyete gibi sakınılması gereken durumlar da negatif pekiştirici etki yaparlar.

Bir ilacın veya maddenin pozitif pekiştiri yapıp yapmadığı, ileride belirtildiği gibi, **deney hayvanlarında tanımlanan hayvan modellerinde kendine-verme (self-administration)** deneyleri ile ortaya konulabilir. Bu tür deneyler bir pedal, bir infüzyon pompası ve bir ilaç rezervuarından oluşan bir *injeksiyon düzeneği ile donatılmış özel kafesler* içinde serbest dolaşan ve önceden kalıcı bir intravenöz injeksiyon kateteri yerleştirilmiş deney hayvanlarında (sıçan, maymun gibi) yapılır. Hayvanın kafes içindeki pedale basması, infüzyon pompasını çalıştırarak sabit miktarda i.v. ilaç injeksiyonuna neden olur. Hayvanın deney günleri boyunca, günlük pedala basma sayısının (hızının) günden güne giderek artması rezervuardaki solüsyon içindeki ilacın pozitif pekiştirici olduğunu gösterir. Pedale basışların sadece bir kısmının pompayı çalıştırması diğerlerinin bu şekilde "ödellendirme yapmaması sağlanarak sabit oranlı ("fixed ratio") self-administrasyon deneyleri de yapılabilir. Örneğin oran 1:10 ise her 10 basıştan biri, 1:100 ise her 100 basıştan biri injeksiyonu tetikler. İlacın yaptığı pekiştiri güçlü ise hayvan bir kez ilaç almak için örneğin 9 kez, pekiştirici etki daha da güçlü ise 99 veya daha fazla kez pedala basmaktan yüksünmez. Düzenek şematik olarak Şekil 65.1'de basitleştirilerek gösterilmiştir. Deney hayvanlarında, bağımlılık-yapıcı maddelerin, hayvan tarafından tekrarlanarak ve ısrarlı biçimde kendine verilmesi şeklinde ortaya çıkan pozitif pekiştiri, 1954'de ilk olarak Olds ve Milner tarafından tanımlanan **intrakranyal self-stimülasyon** (İKSS) olayı şeklindeki pozitif pekiştiriye benzer. Pozitif pekiştirinin bu türünde, stimüle edici mikroelektrodun ucu önceden, beyindeki belirli **"ödüllendirici"** (rewarding) bölgelere (mediyal ön beyin demeti, ventral tegmental alan ve septum gibi) yerleştirilmişse hayvan kafesteki bir pedala basarak kendi kendini sürekli olarak uyarır. Opioidler, amfetaminler ve kokain, İKSS deneylerinde fasilitasyon yaparlar ve "ödüllendirici" stimulus eşiğini düşürürler.

İKSS'nin ve bağımlılık-yapıcı maddelerin neden olduğu pozitif pekiştirinin **nöroanatomik zemini**ni beynin esas olarak **mezolimbik** ve ikincil olarak **mezokortikal** dopaminerjik sistemi (bkz. 54. Konu) teşkil eder. Amfetaminler ve kokain gibi dopaminerjik sinapslarda etkinliği doğrudan artıran ilaçlardan başka, nikotin, alkol, hipnosedatif ve opioid ilaçların yaptığı pozitif pekiştiride de yukarıda belirtilen beyin dopaminerjik sisteminin rol oynadığı-



Şekil 65.1. Self-administrasyon deneyleri için kullanılan özel düzenek ile donatılmış kafesin şematik gösterilişi. Açıklamalar için metne bakınız.

nı gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Bu iki sistem mezensefalonun ventral tegmental alanını (VTA) direkt ya da indirekt olarak nuleus accumbens ve diğer ventral striatum çekirdeklerine, limbik korteks'e ve frontal korteks'e bağlar. Opioid ilaçlar ventral tegmental alandaki kaynak dopaminerjik nöronları inhibe eden bazı nöronları kendilerine özgü (mü ve delta) reseptörler aracılığı ile inhibe ederler. Sonuçta dopaminerjik sistemi **disinhibisyonla** stimüle ederler. Ayrıca sözkonusu alandan gelen dopaminerjik sinir uçlarının sinaps yaptığı nucleus aacumbens hücrelerinin ve ventral striatumdaki hücrelerin opioidler tarafından direkt olarak etkilenmesi de opioidlerin yaptığı pozitif pekiştiriye katkıda bulunur (Koob ve Bloom, 1988).

Kokain'in yaptığı pozitif pekiştiride dopaminerjik sistemin aracılık ettiği, nükleus akkumbens'i tahrip edilen veya önceden nöroleptik (dopamin antagonisti) ilaç verilen sıçanlarda kokain'in pozitif pekiştiri yapmaması veya çok az yapması ile kanıtlanmıştır. Pozitif pekiştiri yapan ilaçlar VTA'yı lokal olarak veya beyin sapının serotonerjik raphe nöronları aracılığı ile uyarır; bu uyarı **nucleus accumbens'in kabuk** ("shell") **bölgesi**ndeki ve ona komşu **lateral amigdala**'daki dopaminerjik akson uçlarından dopamin salıverilmesini artırır. Erotik film seyreden erkeklerde de aynı durumun ortaya çıktığı PET yöntemiyle gösterilmiştir. Kafesinde dolaşırken bu bölgelerde ekstrasellüler sıvıdaki dopamin düzeyinin mikrodiyaliz yöntemiyle ölçüldüğü sıçanlarda tatlı yiyeyecekleri verilmesi erkek sıcanın kafesine dişi sıçan konulmasının da dopamin salıverilmesini artırdığı bulunmuştur.

Dopamin D_2 reseptörlerinin özellikle madde bağımlılığını ilgilendiren ödüllendirmenin genetik zemininde de önemli bir katkıya sahip olduğu yolunda araştırma sonuçları yayınlanmıştır. Bu araştırmaların çoğunda yapılan ortak vurgu, dopamin D2 reseptör eksikliği ile ödüllendirmeye duyarlılıkta bir azalma oluştuğu şeklindedir. Son zamanlarda madde bağımlılığının bir **"ödül eksikliği sendromu"** olabileceği şeklinde görüş bildiren verilerde artışlar gözlenmektedir. Ödül eksikliği sendromu, kısaca kazanılmış veya doğal olmayan ödüllendirme sisteminin özgül bir duyarsızlaşması ve verimsizliği olarak tanımlanmaktadır. Ödül eksikliği sendromu sadece alkol ve madde bağımlılığını değil, başta abartılı düzeyde kumar oynama ve hiperseksüalite gibi başka bağımlılıkların yanısıra dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, Tourette sendromu, şizofreni ve antisosyal davranışlar gibi abartılı dürtüsel kompulsif davranışlarla karakterize hastalıkların da bir parçası olabilir (Blum ve diğ., 2000).

Dopamin yapımda, adı geçen beyin bölgelerinde serotonin, noradrealin, glutamat ve GABA gibi nöromediyatörlerinde ilaçların pozitif pekiştirci etkisinde rol oynadığı bulunmuştur.

Maddenin yaptığı pekiştirinin bağımlılık oluşturma gücünde önemli bir belirleyici, ilacın verilişinden sonra beyindeki etkisinin, başlamasına kadar geçen süre, başka bir deyişle **etkinin gelişme hızı**dır. Hız, veriliş yoluna bağlıdır. Genelde etkinin en çabuk başlamasına olanak veren yollar intravenöz (i.v) injeksiyon ve inhalasyondur. Heroin, kokain ve amfetamin tuzlarının sudaki solüsyonu i.v. injekte edildiğinde ilaç beyine hemen sokulur ve orada birden yüksek konsantrasyon oluşturur; bu nedenle en yüksek derecede keyiflenme yapar. Bu ilaçlar i.v. verildiklerinde en fazla adiktiftirler. Ciltaltına injeksiyonları veya intranazal uygulanmaları ise daha az pekiştiricidir; onun için bu yollar kullanıcı tarafından tercih edilmez. Güney Amerikanın And Dağları Bölgesi'ndeki yerli halk tarafından binlerce yıldan beri yapıldığı gibi, kokain içeren kurutulmuş Coca bitkisi yaprağının çiğnenmesi, yapraktan kokainin yavaş salıverilmesi sonucu ağız mukozasında yavaş absorbe edilmesi nedeniyle ancak çok hafif bir pekiştiri yapabilir ve bu uygulama adiktif sayılmaz. Ham baz (tuz haline getirilmemiş) kokain preparatı olan "crack" ısıtma ile kolayca buharlaşır; buharın koklanması (inhalasyonu), i.v. tuz kokain injeksiyonu kadar fazla keyif artması yapar ve adiktiflik potansiyeli yüksektir. Nikotinin, nikotin içeren bir aerosol olan sigara dumanı içinde inhalasyonu da, beyindeki çok çabuk başlayan etkisi nedeniyle, nikotin cikleti şeklinde çiğnenerek alınan nikotine göre daha fazla adiktiftir.

Kullananın kişisel özelliklerinin bağımlılık oluşmasındaki önemi (predispozisyon): Aynı maddeye maruz kalan kişilerde maddenin kötüye kullanılma ve bağımlılık yapma potansiyelinin oldukça geniş bir ölçekte değişkenlik göstermesi, bazı kimselerin madde kötüye kullanımına ve bağımlılık geliştirmeye yatkınlığının (predispozisyonunun) olduğunu gösterir.

Alkolik anne ve/veya babanın çocuklarının uzun yıllar izlenmesine dayanan incelemelerde, alkol kötüye kullanımında genetik yatkınlığın rol oynadığı kanıtlanmıştır. Şöyle ki alkolik anababanın çocuklarında ileride alkol bağımlılığı gelişmesi, bunlar bebeklikten itibaren alkolsuz aileler tarafından evlat edinilmiş olsalar bile, alkolik üyesi olmayan ailelerin aynı yaşlardaki çocuklarındakine göre çok daha sık görülmüştür. Aynı şekilde, diğer maddelerin (örneğin tütün) kötüye kullanımı ve bağımlılığı da bazı ailelerde diğer ailelerdekine göre daha sık görülür. İkizlerde yapılan incelemelerde aynı genoma sahip tek yumurta ikizlerinde, ikizlerden biri alkolikse diğerinin de öyle olması (konkordans) oranı, %100'e yaklaşır ve çift yumurta ikizlerindeki konkordans oranından çok daha yüksektir.

Hiç olmazsa alkol bağımlılığı için, kişilerde bağımlılık yapıcı maddeye (alkolikte alkole) karşı doğuştan tolerans bulunması ile o maddenin kötüye kullanılması ve ona bağımlılık gelişmesi olasılığı arasında da yakın bir ilişki bulunmuştur.

İlaç etkisinin oluşmasına katkıda bulunan enzim, reseptör ve diğer fonksiyonel proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmin de kişisel predispozisyonda rol oynaması olasıdır. Bunun bir kanıtı, ilaç ve diğer maddeleri metabolize eden enzimlerin genetik polimorfizmi ile ilgilidir. Şöyle ki etil alkolden vücutta oluşan ve rahatsız edici etkileri nedeniyle "caydırıcı" özelliği olan asetaldehidi yıkan aldehid dehidrojenaz (ALDH) enziminin düşük etkinlikli ALDH2 mutantını taşıyan kişilerde, alkol aldıktan kısa bir süre sonra kanda asetaldehid birikmesine bağlı olarak meydana gelen rahatsız edici etkiler (yüzde kızarma, bulantı, başağrısı gibi) nedeniyle bu kişilerde alkol kötüye kullanımı olasılığı düşüktür. Bu tür mutasyon Doğu Asya ırklarında sık görülür.

Madde kötüye kullanımına yatkınlıkta, adiktif maddenin aktive ettiği reseptör proteininin ve/veya pozitif pekiştiri oluşmasında ortak nihai yolak olduğu gösterilen mezolimbik sistemle ilişkili dopamin reseptör tiplerinin proteinini kodlayan genlerin polimorfizminin de rol oynadığı sanılmaktadır.

Predispozisyonda, insanın kişilik yapısı da bir dereceye kadar rol oynar. Bağımlılık-yapıcı maddeleri tıbbi olmayan bir şekilde sürekli kullanmakta devam eden kişilerin bir kısmının, huyları gereği sosyal değerlere önem vermeyen, asi karakterli, çabuk parlayan, düşkırıklığına dayancı olmayan, risk alma davranışı ("risk-taking behavior") olan veya antisosyal, ve uygunsuz davranışa yatkın, çevresine kolay uyum sağlayamayan, motivasyonu ve kişisel onur duygusu düşük, dinsel duyguları zayıf ve ailesinden çok arkadaşlarına bağlanma eğilimi gösteren kişiler olduğu saptanmıştır. Böyle kimselerin sözü edilen özellikleri çocukluklarından beri gösterdikleri bulunmuştur. Söz konusu kimselerde depresyon oranı da yüksek bulunmuştur. Kişinin yetiştiği aile tipi ve sorunları da onun predispozisyonuna katkıda bulunabilir. A.B.D.'de 18-35 yaşlar arasındaki bireylerde yapılan bir incelemede daha önce majör depresyon veya anksiyeteli ruhsal bozukluklar geçirmiş erkeklerde bağımlılık-yapıcı madde kullanma riskinin 3 kez, kadınlarda ise 2.5 kez arttığı bulunmuştur.

Batı ülkelerinde yapılan yeni epidemiyolojik incelemeler, bağımlılığa yol açan maddelerin kötüye kullanımın genellikle **delikanlılık dönemi**nde başladığını ortaya koymuştur. ABD'de madde kötüye kullanımının 15-18 yaş arasında doruğa çıktığı saptanmıştır.Bu çağdan sonra madde kötüye kullanımına başlayan kişilerin oranı düşük bulunmuştur. Bu incelemeler, madde kötüye kullanımına başlayanların başlangıçta, genellikle sigara ve alkol kullandıklarını, daha sonra esrara geçtiklerini ve ondan sonra daha "çarpıcı" maddelere (heroin, uyku ilaçları, kokain, fensiklidin gibi) "yükseldikleri"ni de ortaya koymuştur. Delikanlılık döneminde sigara ve alkol kullanmayan gençlerde, daha ileri yaşta alkol ve diğer bağımlılık yapan maddeleri kötüye kullanma oranının görece düşük olduğu bulunmuştur.

Bazı kişilerde, bir maddenin oluşturduğu keyif veya zevkin nitelik ve derecesinin, insanların çoğunda oluşana göre aşırılık göstermesi de bu kişilerdeki predispozisyona katkıda bulunabilir. Maddeye karşı verilen yanıtın değişik olmasında, kişinin aşırı duyarlığı veya ruhsal durumunun (ilaçtan önceki bazal durumun) farklılığı rol oynayabilir. Bazı kimselerde madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının oluşmasında bir ruhsal bozukluğun altında yatan beyin nöromediyatör sistemlerindeki eksikliğin rol oynadığı ve kişinin ilacı veya bağımlılık yapan maddeyi bu eksikliği gidermek ve normale dönmek için aldığı varsayım olarak ileri sürülmüştür. Kanıtlanmamış bir varsayıma göre de opioid bağımlılarında beynin endojen opioid peptid sisteminde bir hipoaktivite vardır ve opioid kullanmaya predispozisyon buna bağlıdır. Ancak opioid bağımlılığı ile beyindeki opioid peptid sisteminin etkinlik derecesi arasında bir ilişki olup olmadığı hala tartışmalıdır.

Sosyokültürel etken: Kişinin predispozisyonu yanında, onun içinde bulunduğu toplum kesiminin (bölge, mahalle, yakın arkadaş veya akran grubu gibi) ve toplumun genelinin gelenek, görenek, olanak ve değer hükümlerinin ve yaptığı baskının madde kötüye kullanımında, bağımlılık gelişmesinde ve tipinin belirlenmesinde katkısı vardır. Ayrıca toplumda alkol veya ilaç dışında kalan eğlenme, keyiflenme seçeneklerinin (opsiyonlarının) kısıtlı olması veya olay erişebilir olması da madde bağımlılığını teşvik edebilir. Vücutta ilaçları yıkan (metabolize eden enzimleri kodlayan genler genetik polimorfizm gösterir (bkz. 13. Konu). Bu nedenle aynı doz ilaç verildiğinde ilacın plazmadaki ve psikoaktif ilaçlar için etki yeri olan beyin bölgelerindeki ilaç konsantrasyonu değişkenlik gösterir, aynı olmaz. Bu durum da maddenin öforik etki gücünün veya pozitif pekiştiri yapma gücünün kişinin genetik yapısın agöre değişik olmasında ve kalıtsallığının değişmesinde rol oynar.

Bazı toplumlarda veya toplumların belirli kesimlerinde bağımlılık yapan maddelerin veya bitki kısımlarının bireysel veya toplu halde kullanılması (bizim toplumumuzda kahve içmek, nargile içmek, çay içmek gibi veya düğün yemeği yemek gibi) günlük yaşamın bir parçası veya toplumsal bir gelenek haline gelmiştir. Örneğin: i) Batı ülkelerinde alkollü içki kullanılması günlük yaşamın, su içmek gibi doğal karşılanan bir öğesidir; dini törenlere bile girmiştir. ii) Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde, kırsal alanlarda çalışan kişiler, o bölgelerde yetişen koka yapraklarını günlük işleri esnasında birkaç kez mola vermek suretiyle düzenli bir şekilde çiğnerler. iii) Yemende khat çiğnenmesi özel bir şekilde dekore edilmiş özel odalarda sosyal bir gelenek olarak toplu halde yapılır.

Bağımlılık oluşturan ilaç ve maddeyi bulma olanağı da bağımlılığı kolaylaştırır. Sosyal refahın artması bağımlılık görülme sıklığını artırır. İlaç bulma olanağı fazla olan, doktor, eczacı ve hemşirelerde ilaca bağımlılık oranı, benzer sosyoekonomik düzeydeki meslek gruplarında olduğundan daha fazla olabilmektedir.

Madde Kötüye Kullanımını Başlatan Özel Yardımcı Etkenler

Maddenin özellikleri ve kişinin predispozisyonu ile ilgili ana etkenler yanında, kişiyi psikotrop madde kullanmaya iten onun motivasyonlarına ilişkin daha önemsiz (minör) etkenler de vardır. Bunlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

(i) Keyif, ferahlık ve gevşeme duyumsamak gereksinimi, (ii) Güncel sıkıntılardan ve korkulardan kurtulmak, beğenmediği çevreden bir süre "uzaklaşmak", (iii) Yeni zevkler ve yeni eğlenceler aramak, (iv) Maddenin etkisi hakkındaki merakını gidermek, (v) Bilincini genişletmek yani maddenin yarattığı psişik durum içinde bilincinin derinliklerine inmek, (vi) Ruhi inhibisyondan ve pısırıklıktan kurtulmak, (vii) Çevrenin ve geleneklerin baskısını kırmak, onlardan bağımsız olduğunu göstermek, (viii) Çevreye özenme ve uyma, (ix) Sevip bağlandığı kişiler tarafından reddedilmenin, onlardan ayrılmanın veya onları kaybetmenin verdiği ızdırabı telafi etmek, (x) Yüklenmek zorunda kaldığı, fakat başetmekte güçlük çektiği sorumlulukların (evlilik, annelik, babalık, mesleki yükümlülük, borçlanma) baskısını gidermek, (xi) Kişinin toplumda veya yakın çevresinde rol modeli olarak benimsediği kişi-

lerin madde kötüye kullanan veya bu maddelerin trafiği ile ilişkili kişiler olması.

Doğal olarak yukarıda sayılan durumlarla karşılaşan veya bu amaçlara erişmek isteyen kimselerin elindeki tek araç bağımlılık yapan maddeleri kullanmak değildir. Nitekim bu durumlarda, insanların sadece bir kısmı madde alımına yönelmektedir.

Kötüye Kullanılan Maddelerin Kaynağı

Bağımlılar tarafından kötüye kullanılan ilaç ve diğer maddelerle bunların karışımlarının kaynağı, genellikle eczanelerde yasal olarak pazarlanan veya hastanelerde kullanılan tıbbi müstahzarlar değildir; bunların çoğu kaçak olarak üretilen ve kaçak olarak el altından pazarlanan maddelerdir. Bu tür pazarlanmış maddelere "sokak ilacı" (street drug) denilir. Ancak bazı ülkelerde yasal kontrol önlemlerinin yetersizliği ve kontrolla görevli olanların aldırmazlığı veya görevini kötüye kullanması sonucu bağımlılık-yapıcı saf ilaç maddesi (sübstans) veya onları içeren tıbbi müstahzarlar, içerden veya ithal suretiyle dışardan yasal olarak sağlandıktan sonra "sokağa" düşebilmektedir ("diversiyon"). Adiktif maddelerin kaçak üretiminin, sentez ve satışını yapmanın ekonomik çekiciliği, genelde yönetimi ve özelde kontrol örgütleri yetersiz olan ülkelerde onların ticaretini (trafiğini) engellemeyi güçleştirmektedir. Türkiye bağımlılık-yapıcı maddelerin tıbbi kullanışını ve kötüye kullanılanların trafiğini en sıkı şekilde kontrol eden ülkeler arasındadır. Ülkeler arasında insan ve mal akışının yoğunluğu nedeniyle bir ülkedeki gevşeklik, diğerlerinin bu konudaki titiz örgütlenmesinin verimliliğini düşürmektedir. Sonuç olarak kaçak piyasaya mal sunulmasını kontrol etmek, dünyanın bazı yerlerinde yeterli derecede gerçekleştirilememektedir. Bu nedenle sunumu azaltmanın çaresi olarak, **istemin azaltılması** yaklaşımına daha bir önem verilmektedir. Mümkün olan en sıkı ve titiz kontrol önlemlerini uygulayan Batı ülkelerinde bile milyonlarca kişinin düzenli kokain veya heroin kullanılmasına yetecek boyutlarda kaçak "mal" gelmesinin önlenememesi düşündürücü bir noktadır.

Sokak ilaçları genellikle saf madde içermezler. İçinde bulunduğu söylenilen madde yanında inert bir madde (laktoz, talk vb. gibi) veya daha ucuz, fakat düşük etkili veya maddenin kullanılış amacına göre etkisiz bir madde içerirler (lokal anestezikler, antihistaminikler, kinin vb. maddelerle satılan "mal"ın kitlesinin artırılması veya heroin içine uyku ilacı katılması gibi). Bu karışımlar içinde aktif madde miktarının kaçakçının tutumuna veya piyasaya sunumun bolluğuna ve darlığına göre değişebilmesi, bağımlının doz hatası yapmasına yol açabilmektedir; bu yüzden bazen aşırı dozda madde alınmasına bağlı ölüm olur.

PSİŞİK VE FİZİKSEL BAĞIMLILIK

Bir maddeye bağımlılık gelişmiş bir kimsede bağımlılığın iki komponenti ayırt edilir: Psişik bağımlılık ve fiziksel bağımlılık. Maddeye bağımlılığı olayında bazen psişik komponent daha dominant olarak gelişebilir; fakat tek başına fiziksel bağımlılık özel bazı durumlar dışında gelişmez. Fiziksel bağımlılık gelişmiş ise beraberinde genellikle psişik bağımlılık da gelişmiştir. İstisnai özel durumlar dışında toplum koşullarında insanda gelişmiş bağımlılıkta psişik bağımlılık bağımlılığın onsuz olmaz koşuludur. Bu nedenle bazı kaynaklarda psişik bağımlılık ayrı bir olay sayılmaz ve sözü edilen ikiye ayırım yapılımaz, sadece bağımlılık ve fiziksel bağımlılıktan söz edilir.

Psişik (psikolojik) bağımlılık: Maddenin pozitif pekiştiri yapmasına bağlıdır. Maddeyi almaya devam etme arzusu ile kendini belli eder; bu arzu maddeye karşı psişik bir özleme dayanır. Bazen özlem ("craving") "aşerme" gibi o kadar şiddetli durumdadır ki, maddeyi almak zorunluluk haline gelmiştir; onu almaya karşı kişide önüne geçilmesi veya kontrol altına alınması güç veya olanaksız bir arzu (kompülsiyon) oluşmuştur. Madde özlemi kişiyi **ilaç arama davranışı** ("drug-seeking behavior") içine sokar. Maddeyi alma dürtüsü üzerinde iradenin kontrolu kaybolmuştur, yorum gerekirse madde kişiyi kontrol eder duruma geçmiştir. Psişik bağımlılığın derecesi, ilaç veya madde gruplarına ve belirli bir grup içindeki farklı üyelere göre değişiklik gösterir. Örneğin morfin, heroin, kokain ve hatta sigara güçlü psişik bağımlılık oluşturabilir. Opioidler içinde heroinin psişik bağımlılık oluşturma gücü ve potansiyeli morfininkinden ve morfininki kodeininkinden daha yüksektir. Ayrıca belirli bir maddenin psişik bağımlılık oluşturma derecesi kişiler arasında değişiklik gösterir. Bazı ilaçları veya maddeleri devamlı ya da periyodik alma arzusu, göreli olarak öyle zayıftır ki bu davranış psişik bağımlılık sayılmaz; örneğin kahve ve çay alışkanlığı gibi ve bazı akşamcıların alkollü içki alışkanlığı veya tiryaki olmayanların sigara alışkanlığı gibi. Psişik bağımlılık, bütün madde bağımlılığı olgularında bulunan temel öğedir.

Fiziksel (fizyolojik) bağımlılık, psişik bağımlılıktan ayrı ve çoğu zaman ona eşlik eden, fakat derecesi onunkinden farklı olabilen sürekli bir durumdur. Fiziksel bağımlılık, maddenin, kısa veya uzun bir süre boyunca vücutta bulunması sonucu; (i) beyinde onun etkilediği hedef nöronlardaki reseptörlerde ya da bu reseptörlerle kenetli membranal efektör mekanizmalarda (adenilil siklaz ve iyon kanalları gibi) ve post-reseptör olaylar zincirinin diğer basamaklarında ve/veya (ii) hedef nöronlarla ilişkili ve onların fonksiyonunu kontrol eden nöronların oluşturduğu sistemlerde yaptığı **adaptif değişmelere** bağlıdır. Bu değişiklikler dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik, opioiderjik, GABA-erjik, glutamaterjik ve santral nitrerjik sistemler gibi önemli nörotransmitter sistemleri ile de yakından ilişkilidir. Kısaca tanımlamak gerekirse fiziksel bağımlılık, maddenin etkilediği nöronların ona bir süre devamlı maruz kalması sonucu oluşan ve madde kesilmediği sürece belirtileri bastırılmış olarak kalan ve bu nedenle farkedilmeyen, fakat madde kesilince **çekilme** ("withdrawal") veya diğer adıyla **yoksunluk sendromu** ile kendini belli eden bir nöroadaptasyon durumudur. Bu nöroadaptasyon olayı maddeye **karşı-yanıt** niteliğinde olduğu için **kontradaptasyon** ("counteradaptation") diye de adlandırılır. Bunun yukarıda belirtilen birinci şekli sistem-içi adaptasyon ve ikinci şekli sistemler-arası adaptasyon olarak kabul edilir. Sistemler-arası adaptasyonun bir örneği alkol bağımlılarında eksitatör özellik gösteren beyin glutamerjik sisteminin (bkz. 54. Konu) hiperaktif duruma geçmesidir. Bağımlıdan alkolün kesilmesi ile ortaya çıkan alkol yoksunluk sendromunun hipereksitabilite niteliğindeki belirtileri bu şekilde açıklanmaktadır.

Bağımlılık-yapıcı maddeler reseptörlere davranışları bakımından agonist maddelerdir. Beyinde madde varlığında, onun agonistik etkinliği ile kontradaptif değişiklikler birbirini dengeler ve **yeni bir homeostaz** oluşur. Dengeleme nedeniyle, kontradaptif değişiklikler madde vücutta bulunduğu sürece latent olarak kalır; fakat onun kesilmesi veya farmakolojik antagonistinin verilmesi, agonistik etkinliği azalttığı veya ortadan kaldırdığı için zıt etkili latent kontradaptif değişiklikler baskıdan kurtulup bütün boyutlarıyla **yoksunluk sendromu** şeklinde ortaya çıkarlar.

Yoksunluk sendromunu oluşturan psişik ve somatik (fiziksel) nitelikteki işaret ve semptomlar, nöronal sistemlerde agonistin yaptığı değişmenin (etkinin) tersi olan değişmelerin dışarıya yansımasından ibarettir. Bu nedenle yoksunluk sendromu genelde bir **rebound olayı** olarak kabul edilir. Örneğin, morfin ve heroin gibi opioid ilaçlar akut etki olarak uyuşukluk, hareket etmeye isteksizlik, ağrıda azalma bradikardi, myozis ve sempatik sistemde inhibisyon yapar. Bunlara bağımlı olanlarda ilaç kesildiğinde ortaya çıkar yoksunluk sendromunda uyku bozukluğu, aşırı hareketlilik, ağrıya duyarlığın artması, taşikardi, midriyazis ve diğer sempatik hiperaktivite belirtileri ortaya çıkar. Amfetaminler psikostimülan etki, uykusuzluk, yorgunluğa dayancın artması ve iştah azalması yapar. Oysaki amfetamin yoksunluk sendromunda uyuşukluk, aşırı uyuma (hipersomni), ileri derecede yorgunluk ve iştah artması ve fazla yeme (hiperfaji) gibi belirtiler ortaya çıkar. Yoksunluk sendromu maddeyi tekrar vermek suretiyle düzeltilebilir; böyle bir girişim yapılmazsa, nöronlarda meydana gelmiş olan adaptif değişikliklerin maddeye başlamadan önceki duruma dönmesine kadar veya antagonist ilaç verilmesine bağlı ise bu ilacın vücuttan elimine edilmesine kadar devam eder. Sendromun akut dönemi heroin bağımlılarında bir hafta kadardır ve son dozdan 48-72 saat sonra yoksunluk belirtileri doruğa çıkar. Akut dönem geçtikten sonra haftalarca devam eden hafif bozukluklar görülebilir. Maddenin farmakolojik antagonistinin bağımlıya verilmesine bağlı "yapay" yoksunluk sendromu ise, antagonistin etki süresi kadar sürer; örneğin bir heroinomana tek doz nalokson injekte edildiğinde meydana gelen yoksunluk sendromunun devam süresi 1-2 saat kadardır.

Madde bağımlısında oluşan **fiziksel bağımlılığın derecesi,** madde kesildiğinde meydana gelen **yoksunluk sendromunun şiddeti** ile ölçülür. Madde kullanma süresinin uzunluğu ve kullanılan günlük dozun yüksekliği ile orantılı olarak fiziksel bağımlılığın derecesi artar ve yoksunluk sendromu da o oranda şiddetli olur. Ancak adiktif maddelerin yaptığı fiziksel bağımlılığın derecesi için tavan vardır. Örneğin, günde 500 mg'ın üstünde morfin kullanan bağımlılarda, bu miktar 1 g veya 3 g olsun, fiziksel bağımlılığın derecesi ve yoksunluk sendromunun şiddeti aynıdır. Aynı gruptaki ilaçların oluşturduğu fiziksel bağımlılığın derecesi farklı olabilir. Örneğin narkotik anajezikler grubundan morfin kullananlarda ilacın kesilmesi şiddetli bir yoksunluk sendromu oluşturduğu halde, kodein kullananlarda ilacın kesilmesi aynı tür, fakat daha az şiddetli yoksunluk belirtilerine neden olur. Bazen gerçekte aynı derecede şiddetli fiziksel bağımlılık oluştuğu halde ilaçların farmakokinetiğindeki farklılık nedeniyle, bunlardan birinin yoksunluk sendromu diğerininkinden çok daha az şiddetli olabilir. Buna örnek olarak metadon bağımlılığı ile morfin bağımlılığı gösterilebilir. Metadonun eliminasyon yarılanma ömrü morfininkine göre çok daha uzundur. Metadon kesildiğinde vücuttaki ilaç düzeyinin sıfıra inmesi günleri alır. Bu nedenle metadon yoksunluğu belirtileri geç başlar ve daha hafif bir şekilde seyreder. Bu durum, opioid analjezik bağımlılarında, bir detoksikasyon yöntemi olarak uygulanan "metadon ikamesi"nin (yerine koyma) esasını oluşturur. Bir opioid analjezik antagonisti olan naloksonun belirli dozda i.v. injeksiyonu, gerek morfin ve gerekse metadon bağımlılarında benzer şiddette yoksunluk sendromu yapar; bu durum her iki ilacın da gerçekte aynı derecede fiziksel bağımlılık yaptığını gösterir.

Fiziksel bağımlılığık yapan maddelerden bazılarına karşı fiziksel bağımlılığın derecesine paralel bir derecede **tolerans** meydana gelir (opioidler, alkol, hipnosedatifler ile olduğu gibi). Bu durum fiziksel bağımlılıkla toleransın, bazen beyinde aynı mekanizmalarla oluşabileceğini düşündürür. Kontraadaptif değişmeler kısmen veya tamamen; tolerans oluşmasına da katkıda bulunabilir.

Fiziksel bağımlılık, yukarıda kısaca değinildiği gibi psişik bağımlılıktan ayrı bir durum veya olaydır. Bazı ilaç grupları psişik bağımlılığa ilave olarak, görünüşe göre hiç fiziksel bağımlılık yapmazlar (LSD ve benzeri halusinojenler ve khat gibi) veya olağan kalıba göre kullanılmaları halinde, yoksunluk belirtilerinin yansıttığı kadarıyla görece zayıf bir fiziksel bağımlılık yaparlar (amfetaminler, kokain ve esrar gibi). Bununla beraber, burada gözardı edilmemesi gereken bir nokta vardır. LSD ve benzeri halüsinojenleri kullananlar çoğunlukla kısa süre içinde hızlı fiziksel bağımlılık geliştiren başka maddelere yönelmekte veya bu maddelerle birlikte LSD veya başka halüsinojenleri de kullanabilmektedir. LSD ve benzerlerinin kısa sürede fiziksel bağımlılık oluşturmaması bunların başka bir maddeye geçmeksizin uzun süre kötüye kullanılmaları durumunda fiziksel bağımlılık geliştirmeyecekleri anlamına gelmez.

Psişik bağımlılık daha önce belirtildiği gibi bütün bağımlılık olaylarının onsuz-olmazıdır. Ancak özel koşullarda, bazı ilaçlarla kural-dışı bir şekilde psişik bağımlılık olmadan sadece fiziksel bağımlılık oluşturmak mümkündür. Bunun **bazı örnekleri** aşağıda belirtilmiştir: (i) Benzodiazepinleri ve özellikle kısa etki süreli olanları tedavi dozunda veya daha yukarı dozlarda hergün ya da ona yakın sıklıkta uzun süre (genellikle 1 aydan daha uzun) alanlarda sadece fiziksel bağımlılık oluşabilir ve ilaç birden kesilirse yoksunluk sendromu belirtileri ortaya çıkabilir. (ii) Parsiyel agonist tipi bir opioid ilaç olan **nalorfin**, devamlı uygulandığında sadece fiziksel bağımlılık gelişir ve ilacın birden kesilmesi yoksunluk sendromuna neden olur. (iii) Ağır bir hastalık veya travmaya bağlı sürekli ve şiddetli ağrısı nedeniyle haftalarca devamlı morfin verilen hastaların çoğunda belirgin bir fiziksel bağımlılık oluştuğu halde, psişik bağımlılık o kadar belirgin olmaz; morfin kullanmayı gerektiren durum düzelince hasta ilaca devam etme arzusu göstermez. (iv) Bir ilaca karşı gelişen psişik bağımlılığın derecesi bireyler arasında değişkenlik gösterdiği halde, fiziksel bağımlılık için böyle bir değişkenlik yoktur. ilacın bireylere benzer dozda ve aynı süre verilmesi yakla-

şık olarak aynı derecede fiziksel bağımlılık oluşturur. Daha önce belirtildiği gibi fiziksel bağımlılık in vivo olarak meydana geldiği veya meydana getirildiği gibi, vücut dışına çıkarılmış sinirsel yapılarda (kobay ileumunun Auerbach pleksusu gibi) veya tek bir nöronda (nöroblastoma x glioma hibrid hücreleri gibi) ya da nöron kültürlerinde kolayca meydana getirilebilir. (v) Uzun süren komalı bir hastada, uygun bir ilaçla psişik bağımlılık oluşması sözkonusu olmadığı halde, fiziksel bağımlılık meydana gelmesi mümkündür.

Gerçekte her iki bağımlılık türünü birlikte meydana getiren bir maddenin, deney havyanlarında, beyinde belirli yerlere kendi kendine mikroinjeksiyonu sağlanarak, psişik bağımlılığı fiziksel bağımlılıktan bağımsız bir şekilde meydana getirmek mümkün olmuştur. Örneğin belirtilen deneysel koşullarda sıçanın morfini beyindeki ventral tegmental alana kendi kendine mikroinjeksiyon yapması, pozitif-pekiştiri (psişik bağımlılık) oluşturduğu halde fiziksel bağımlılık oluşturmamıştır, halbuki periventriküler gri bölgeye morfinin mikroinfüzyonla deneyi yapan tarafından bir süre uygulanması fiziksel bağımlılık oluşturur; bu, nalokson injeksiyonunun ardından yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması ile kanıtlanır. Diğer bir ilginç gözlem, bu bölgeye morfin injeksiyonunun pozitif pekiştiri yapmaması ve bu nedenle de mikropipetin ucu oraya yerleştirildiğinde hayvanın kendi kendine injeksiyon yapmamasıdır. Bu gözlemler beyinde fiziksel bağımlılığa ve psişik bağımlılığa katkıda bulunan merkezlerin ayrı olduğunu düşündürür.

Madde kullanmaya başlama ile fiziksel bağımlılığın gelişmesi arasında geçen süre **(fiziksel bağımlılık gelişme hızı)** bağımlılık yapan ilaç veya madde gruplarına göre değişir. Örneğin opioid analjeziklere karşı hızlı (erken) fiziksel bağımlılık oluştuğu halde, alkole karşı yavaş (geç) oluşur.

Oluşan fiziksel bağımlılığın, pozitif pekiştiriye değil, **negatif pekiştiriye katkısı** vardır. Yorumsal bir anlatımla bağımlının, ilacın sadece psişik bağımlılık oluşturmasını arzuladığı ve fiziksel bağımlılığı istemediği söylenebilir.

Tolerans: Adiktif maddelerin, kötüye kullanımı ve bağımlılığı sürdürmek için yinelenen dozlarda bir süre alınması, başlangıçtaki keyif artırıcı etkinin giderek azalmasına ve etki süresinin kısalmasına yol açar. Etki azalmasını önlemek için kullanıcı giderek artan dozlarda madde uygular.

Adiktif maddelere tolerans, doğuştan veya kazanılmış olur. **Doğuştan tolerans,** genetik polimorfizm nedeniyle kişide o maddenin dispozisyonunun (dağılımının ve eliminasyonunun) hızlanmış olmasına ya da o maddenin aktive ettiği reseptörün ya da postreseptör olayların duyarlığının ve veriminin düşük olmasına bağlıdır. Böyle kişilerde, maddenin ilk dozu bile, duyarlığı normal olan kişilere aynı dozda verilen ilaca göre daha az etki yapar.

Kazanılmış toleransın farmakokinetik (dispozisyonel), farmakodinamik ve öğrenilmiş tolerans olmak üzere başlıca **üç tipi** vardır. **Farmakokinetik tolerans,** maddenin yinelenen dozlarda bir süre uygulanmasından sonra vücutta metabolizmasının artması nedeniyle veya vücutta dağılımının değişmesi nedeniyle maddenin plazmadaki ve etki yerindeki konsantrasyonunun azalması sonucu başlangıçtaki etkisinin giderek azalmasına bağlıdır. Farmakokinetik toleransın ilaç metabolizmasının artmasına bağlı konsantrasyon azalması ile ilişkili metabolik şekli, dağılımın değişmesine bağlı olan dispozisyonel şeklinden daha sık görülür. Kötüye kullanılan bazı maddeler başta barbitüratlar ve alkol olmak üzere tekrarlanarak uygulandıkları ve vücutta sürekli bulundukları zaman kendilerini yıkan karaciğer enzimlerinin sentezini artırırlar, özel deyimiyle onları indüklerler (bkz. 5. Konu). Farmakokinetik tolerans ilaç sürekli olarak değil de kesintili olarak alındığında yani ilaca zaman zaman maruz kalındığında oluşmaz. Farmakodinamik tolerans, ilaç tarafından etkilenen sistemde veya yapıda başta ilaç reseptör proteinleri olmak üzere ilaca sürekli maruz kalma sonucu adaptif değişiklikler oluşması (örneğin hedef yapıda reseptör sentez ve sıklığının ("dansitesinin") azalması sonucu ortaya çıkar. Bunun sonucu, ilaç başlangıçtaki dozda verilirse meydana getirdiği yanıtın boyutu giderek azalır. Bu nedenle ilk dozlarla elde edilen yanıta eşit boyutta bir yanıt elde etmek için dozu artırmak gerekir. İlaca sürekli maruz kalma reseptör dansitesinde azalma yapabileceği gibi, reseptörlerin ilaca duyarlılığının azalmasına (desensitizasyon olayı) veya reseptörlerin ya da reseptör aktivasyonu ile yanıt arasında yer alan post-reseptör olaylar zincirindeki basamakların adaptasyon sonucu etkinliğinin azalmasına da bağlı olabilir.

Öğrenilmiş tolerans, ilaç etkisine karşı kazanılan deneyim sonucu ilacın etkisine zıt yönde çalışan telafi edici (kompansatuvar) mekanizmaların giderek daha fazla etkinlik kazanmasına bağlı olarak gelişir. Öğrenilmiş toleransın bu tipi **davranışsal (behevyoral) tolerans** diye adlandırılır. İlaç etkisine karşı refleks niteliğinde veya bilinçli olarak tepki oluşması veya oluşturulması ile ilişkilidir. İlaç kullanımının yol açtığı fonksiyon bozukluğunun (alkoliklerdeki yalpalayarak yürüme veya dikkat azalması gibi) ilacı kullanan tarafından öğrenilmesi sonucu kişinin kendini zorlayarak bastırılması bozukluğun oluşmadığı izlenimini verir ve gözlemci tarafından ilaç yanıtının kaybolmuş olduğu şeklinde yorumlanır.

Öğrenmeye bağlı toleransın ikinci bir tipi olan **duruma-özgü tolerans** ("situation-specific tolerance") maddenin uygulandığı yerin durumu ve görünüşü gibi yakın çevresel koşulların ("ip uçlarının") öğrenilmesine ve ilaç alma beklentisinin yaratılmasına bağlıdır. Buna **koşullandırılmış tolerans** adı da verilir. Bu olay Pavlov'in geçen yüzyıl başlarında köpekler de yaptığı klasik koşullandırma deneyindeki olaya benzer.

Bu olayda madde verileceğinin "habercisi" olan yani verilmeye eşlik eden ip uçları ("cues") ve onların yarattığı ilaç beklentisi, ilacın yapacağı etkiyi tamponlamaya yönelik zıt yönlü adaptif veya refleks "savunma" mekanizmalarının daha ilaç verilmeden tetiklenmesine yol açar. Böylece tolerans gelişmesi ilaç verilen insanda veya deney hayvanında (örneğin sıçanda) inceleniyorsa ilaç etkisinin azaldığı veya kaybolduğu yani tolerans geliştiği sanılır. Eğer ilaç eski uygulama ortamını çağrıştırmayan yepyeni bir ortamda uygulanırsa etkinin azalmadığı, tolerans gelişmediği gözlemlenir.

Kötüye kullanılan maddeler bağlamında diğer bir tolerans şekli **akut tolerans'tır.** Bu olay, kokainin i.v. injeksiyonla kısa aralarla birkaç saat içinde peşpeşe i.v. uygulanması ("kokain salvosu", "binge") halinde veya ağızdan kısa aralıklarla LSD verilmesi durumunda görülür (bkz. s. 834). Bu süre içinde uygulama sayısı arttıkça kokainin veya LSD'nin etkisi giderek azalır.

Aynı farmakolojik gruptaki maddelerden birine karşı tolerans gelişmişse o gruptaki diğer maddelere karşı da tolerans vardır. Buna **çapraz-tolerans** adı verilir. Çapraz-tolerans, ilaç grupları arasında da olabilir; örneğin alkol, barbitüratlar, benzodiazepinler ve diğer hipnosedatif ilaçlardan birine tolerans kazanmış bir kimse adı geçen diğer gruptaki ilaçlara, hatta genel anesteziklere de tolerans gösterir.

Farmakodinamik toleransın **gelişme hızı ve derecesi** ilaca göre değişir. Toleransın derecesi, bağımlının kullandığı günlük doz ile o maddenin mutad olarak kullanılan (diğer bir deyişle bağımlının başlangıçta kullandığı) günlük dozu arasındaki oran ile belirlenir. Morfine uzun süre bağımlı bir kimse günde 5 g morfini ciddi bir belirti olmaksızın kullanabilir; bu ilacın günlük mutad dozu ortalama bir değer olarak 40 mg kabul edilirse bağımlı, morfinin mutad dozunun 125 misline tolerans göstermektedir. Benzer bir şekilde diazepam ağızdan günde 10-20 mg kullanılı, uzun süre sürekli kullanıldığında başlangıçtaki kadar bir anksiyolitik etki elde etmek için günde 1000 mg verilmesi gerekebilir.

Toleransla ilgili diğer bir durum ilacın vücutta etkilediği çeşitli yerlerdeki hücrelerin o ilaca karşı aynı derecede ve/veya aynı çabuklukta tolerans kazanmamasıdır. Bu nedenle bağımlılık yapan maddelere karşı gelişen tolerans genellikle tam değil, **kısmidir;** bazı etkilere karşı tolerans geliştiği halde, diğerlerine karşı tolerans gelişmez ya da daha düşük derecede gelişir. Örneğin amfetaminlerin, yüksek dozda yaptıkları halüsinasyonlar ve paranoid delüzyonlar gibi psikotomimetik etkilerine karşı tolerans gelişmez. Tolerans geliştiği bilinen bir madde, bağımlı tarafından devamlı alınmazsa ve arada vücutta ilacın bulunmadığı intervaller kalırsa tolerans gelişmeyebilir. Aynı durum fiziksel bağımlılık gelişmesi için de sözkonusudur. Örneğin belirgin tolerans geliştiği bilinen morfin, kronik şiddetli ağrısı olan bir kanser hastasında günde 3-4 kez cilt altından 10-15 mg dozunda her gün uygulanırsa kişide bir süre sonra oldukça belirgin bir tolerans gelişir. Köpeklerde i.v. morfin infüzyonunu 8 saat devamlı olarak yapmak suretiyle, bu sürenin sonunda çabuk tolerans ve fiziksel bağımlılık geliştiği gösterilmiştir. Öte yandan, zaman zaman kolik tarzında ağrısı olan bir kimsede, birkaç günde bir veya daha seyrek olarak yıllarca morfin injeksiyonu belirgin bir toleransa yol açmayabilir. İn vitro koşullarda yaşatılan izole organlarda veya nöroblastoma x glioma hibrid hücre kültürlerinde ortama morfin konulması sonucu kısa bir süre (bir veya birkaç saat ya da biraz daha uzun) morfine maruz kalma tolerans ve hatta fiziksel bağımlılık (Louie ve diğ. 1985) oluşturabilir. Deneysel oluşturulan toleransın başlangıçta morfin reseptörlerinin afinitesinin azalmasına ve sonra nöron yüzeyindeki reseptörlerin internalizasyonla sitoplazma içine çekilmesine (down-regulation'a) bağlı olduğu bulunmuştur.

İlacın ana etkisine tolerans geliştiği halde yaşamsal önemi olan fonksiyonlar üzerindeki etkisine tolerans gelişmeyebilir (örneğin morfinin solunumu inhibe edici etkisi gibi). Bu durumun yaşamsal tehlike yaratma riski vardır.

İlaç kesildikten sonra tolerans kısa bir süre sonra kaybolur; kişi o ilaca karşı başlangıçtaki duyarlığını kazanır.

SSS depresyonu yapan ilaçlara (opioidler, alkol ve hipnosedatif ilaçlar gibi) bağımlılıkta, fiziksel bağımlılıkla birlikte tolerans gelişmesinin hızı ve derecesi genellikle **paralellik gösterir.** Bu nedenle bu tür ilaçlar için her iki olayın da aynı veya benzer mekanizmalarla oluştuğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Buna karşılık SSS stimülanı olan amfetaminlere ileri derecede tolerans geliştiği halde, fiziksel bağımlılık hafif derecede gelişir; diğer bir stimülan olan LSD'ye karşı çok çabuk ve ileri derecede tolerans gelişir, kısa veya orta sürede fiziksel bağımlılık oluşmaz. Kokain ve esrara karşı da rutin kullanılış sırasında belirgin bir fiziksel bağımlılık veya tolerans gelişmez.

Duyarlılaşma (Sensitizasyon): Çoğunlukla farmakolojik etkiye sahip bir maddenin tekrarlayan kullanımı esnasında maddenin bazı etkilerine tolerans gelişir. Bununla beraber, bazı durumlarda, bir maddenin bir etkisi tekrarlanan kullanımı esnasında artabilir. Bu durum "duyarlılaşma (sensitizasyon)" veya "ters (reverse) tolerans" olarak adlandırılır. Duyarlılaşma toleransın aynadaki görüntüsü gibidir.

Duyarlılaşma kavramı toleransa göre oldukça yenidir ve duyarlılaşma ile ilişkili bilinenler tolerans kavramına göre daha sınırlıdır. Duyarlılaşma ile ilişkili bilgilerin çoğu kokain, amfetamin, nikotin, alkol, fensiklidin ve morfin gibi maddelerden elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu maddeler belli dozlarda deney hayvanlarına verildiklerinde lokomotor aktivitede artışa neden olurlar. Deney hayvanına aynı dozun tekrarlayarak verilmesi durumunda lokomotor aktivitede her seferinde giderek daha fazla olan bir artma görülür ve bu durum maddenin motor aktiviteyi artırıcı etkisine gelişen duyarlılaşma olarak ifade edilir. İlaçların lokomotor duyarlılaşma oluşturucu etkileri ile bağımlılık oluşturma potansiyelleri arasında bir ilişki bulunduğu kabul edilir.

Sıçanlarda beyinde nucleus accumbens'in ekstraselüler sıvısı içindeki dopamin miktarını **mikrodiyaliz tekniği ile ölçmek** suretiyle yapılan deneylerde 7 gün boyunca her gün sabit dozda intraperitoneal injekte edilen kokainin yaptığı dopamin salıverilmesinin her gün, giderek arttığı görülmüştür. İlginç olarak aynı hayvanda ilaç içermeyen salin injeksiyonu ilk gün belirgin bir salıverilme yapmadığı halde 7. günde az da olsa dopamin salıvermiştir. Bu deneyle sensitizasyonun altında yatan moleküler mekanizma gösterilmiş ve kokain ile ilişkili sensitizasyonun koşullandırma olayına dayandığı belirtilmiştir (O' Brien, 2011).

Tolerans gelişiminde olduğu gibi, bazı maddeler arasında "çapraz duyarlılaşma" söz konusudur. Bu durum özellikle bazı bağımlılık yapıcı maddelerden birine gelişen duyarlılaşmanın diğerine de gelişmiş olması ile karakterizedir. Morfin, kokain ve alkol ile amfetamin, kafein ve nikotin arasında çapraz duyarlılaşma olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.

Tolerans gelişiminde olduğu gibi duyarlılaşma da koşullanmış şekilde ve özellikle çevreye bağımlı bir koşullanma ile oluşabilir. Duyarlılaşmanın en önemli özelliklerinden biri toleransa göre daha kalıcı olmasıdır. Deney hayvanlarında bazı stimülan maddelere gelişen duyarlılaşmanın bir yıl gibi uzun bir süre sonunda bile devam ettiği gözlenmiştir.

Fiziksel bağımlılık oluşumunun temel mekanizmaları: Fiziksel bağımlılığın oluşumunu açıklamaya yönelik teorilerden ikisi aşağıda belirtilmiştir. Bunlar aynı zamanda **tolerans oluşmasını** da açıklayabilirler. Bu teoriler esas olarak morfin tipi bağımlılıktaki gözlemlere dayanarak onunla ilgili olarak geliştirilmişlerdir. Diğer teorilere Kitabın 7. Baskı 1. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 430). **(i) İnhibitör bir nöromediyatörün sentez ve salıverilmesinin azaltılması:** Buna göre opiyaterjik bir sinir yolağının diğer bir yolağı inhibe etmek suretiyle fonksiyon yaptığı varsayılır. Opiyaterjik sinir ucundan salıverilen inhibitör opioid peptid nöromediyatör, postsinaptik primer inhibitör etkisi yanında, presinaptik otoreseptörleri uyarmak suretiyle kendi salıverilmesini frenler. Morfin veya benzeri bir ilaç verildiğinde postsinaptik reseptörlerin ilaç tarafından aktivasyonu inhibitör yolağın etkinliğini artırır; böylece ilacın akut etkileri ortaya çıkar. Öte yandan ilaç, presinaptik otoreseptörleri etkileyerek opioid nöromediyatör sentezini ve salıverilmesini ileri derecede azaltır; sonuçta ilaca karşı tolerans oluşur; örneğin uzun süre morfin verilmesi stiriatumda opioid nörotransmiterlerin prekürsörü olan proenkefalin'in sentezini azaltır. İlaç kesilince inhibitör yolak (postsinaptik membran) üzerinde ilacın inhibitör etkisi kalkar. Sinir ucundan endojen opioid nöromediyatör salıverilmesi daha önceden azalmış olduğu için, inhibitör yolak üzerinde, ilaç ortamdan kaybolduktan sonra yeterli derecede bir inhibisyon yapılamaz. Böylece yoksunluk sendromunun eksitatör belirtileri ortaya çıkar. Birkaç günde nöromediyatör sentezi ilaçtan önceki düzeyine çıkar, yeterli derecede nöromediyatör salıverilir, yeterli inhibisyon yapılır ve eksitasyon belirtileri ortadan kalkar. Bu durum, yoksunluk sendromunun kısıtlı bir süre devam etmesini de açıklar.

(ii) Sinyal transdükleme sisteminin etkinliğinin latent olarak artması: Nöron membranında agonist ilacın reseptörü aktive etmesi, reseptörle kenetli ve ondan gelen sinyali transdükleyen efektör makromolekülleri aktive veya inhibe eder. İlacın uzun süre verilmesi reseptörlerde belirgin bir değişme yapmaksızın efektörün etkinliğinde kompansatuvar, başka bir deyişle kontraadaptif nitelikte değişmelere yol açabilir. İlaç etkisi altında latent kalan bu değişmeler, ilaç kesildikten sonra egemen duruma geçerek yoksunluk sendromuna neden olurlar. Böyle bir mekanizmanın örneği uzun süre morfin verilen deney hayvanlarının lokus seruleus'unda bulunmuştur. Şöyle ki morfin bu yerdeki nöronlarda adenilil siklazı inhibe ederek nöronların inhibisyonuna neden olur. Uzun süre morfin verildiğinde kontraadaptif bir değişme sonucu **enzim sentezi artar**, fakat ortamda morfin bulunduğu sürece artmış enzim etkinliği G_i proteini aracılığı ile baskı altında tutulur. İlaç kesildiğinde enzim baskıdan kurtulur ve birden bol miktarda oluşan sAMP nöronları stimüle eder. Morfin lokus seruleus'taki nöronları, bir G proteini aracılığı ile K+ kanallarını açarak da inhibe eder. Uzun süre morfine maruz kalma, adaptif olarak, morfin reseptörleri ile kanal arasındaki kenetlenmenin etkinliğinde azalma yapar. Morfin'in kesilmesi, bu kenetlenmenin etkinliği normale dönene kadar bir süre için nöronların K^+ kanalları üzerindeki inhibisyonu azaltır ve stimülasyona yol açar. Sözkonusu yerdeki nöronlarda gerek adenilil siklaz ve gerekse K^+ kanalları sadece opioid reseptörleri ile değil, fakat α_2-adrenerjik reseptörler ile de kenetlenebilirler.Bu durum α_2-reseptörlerin spesifik agonisti olan klonidin ve benzeri maddelerin morfin abstinens sendromunun bazı belirtilerini düzeltmesini de açıklayabilir.

Çapraz-bağımlılık: Bir ilacın diğer bir ilaca bağımlı bir kişide meydana gelen yoksunluk belirtilerini giderebilmesine ve böylece o ilaca karşı varolan fiziksel bağımlılık durumunu sürdürebilmesine çapraz-bağımlılık denilir. Çapraz-bağımlılık **kısmi veya tam** olur. Çapraz-bağımlılık tam ise, bir ilaç diğerinin yoksunluk belirtilerini tümüyle düzeltebilir.

Çapraz-bağımlılık ilişkisi gösteren ilaçlar aynı farmakolojik gruptan veya farklı farmakolojik gruptan olurlar. Opioid analjezikler grubundaki ilaçlardan morfin ve metadon arasında tam bir çapraz-bağımlılık vardır; öte yandan kodein, morfin bağımlılığında yoksunluğu ancak kısmen düzeltir. Alkol, barbitürat bağımlılarında oluşan yoksunluk sendromunun belirtilerini büyük ölçüde (fakat tamamiyle değil) giderebilir. Genel anestezikler, barbitüratlar, benzodiazepinler, diğer hipnosedatif ilaçlar ve alkol arasında genellikle kısmi nitelikte çapraz-bağımlılık vardır.

MADDE BAĞIMLILIĞINDA KİŞİSEL VE SOSYAL ZARAR

Farmakolojik etkiye sahip maddelerin bağımlılık yapma ve kötüye kullanılma durumlarını değerlendirirken, sadece onların psikolojik ve fiziksel bağımlılık yapma yetenekleri değil, fakat aynı zamanda onların kişi, çevresindekiler ve toplum üzerinde zarar oluşturma olasılığı ve derecesi üzerinde de durulur. Bazı maddelerin kötüye kullanımı ve onlara bağımlılık, kişi, çevresindekiler ve genel olarak toplum için önemli zararlara yol açar. Kişinin sağlığının tehlikeye girmesi, maddenin toksik etkileri ya da yanlışlıkla aşırı dozda alınması ile ilgili olabileceği gibi bu etkilerin indirekt sonuçlarına da bağlı olabilir. Maddenin psikotoksik etkisi sonucu kişi kaza yapmaya ve kazaya maruz kalmaya elverişli duruma gelebilir. Kişi, maddenin yaptığı psişik aldırmazlık hali içinde ya da madde temini dürtüsünün obsesyon derecesine varması ve günlük yaşamının önemli bir uğraşını oluşturması sonucu, kişisel hijyenini ve beslenmesini ihmal eder. Maddeyi kendi kendine injeksiyon suretiyle tek başına veya bir arkadaş grubu içinde veriyorsa steriliteye dikkat etmeyebilir; bunun sonucu bakteriyel pnömoni ve sepsis, hepatit B ve C ve AIDS gibi infeksiyonlar meydana gelebilir. AIDS olgularının, ülkeler arasında oran değişmekle beraber, yaklaşık %10-20'lik bir bölümünün i.v. madde kullanan bağımlılar olduğu saptanmıştır.

Bütün bu durumlar kişinin sadece sağlığını değil, fakat işini de ihmal etmesine neden olabilir ve işinde üretkenliğinin azalmasına da yol açabilir. Ayrıca kişi, kazancının az veya çok bir kısmını bağımlı olduğu maddenin temini için

sarfeder. Böylece bağımlılık tiplerinin çoğunda kişinin ekonomik zararı da sözkonusudur.

Bazı bağımlılık tiplerinde belirgin bir önem kazanan sosyal zarar da çeşitli şekillerde olur: i) Yukarıda belirtilen şekilde sağlığı bozulan, işini ihmal eden, üretkenliği azalan, masrafı artan bağımlı, ailesine ve çevresindeki diğer kişilere karşı sosyal ve ekonomik yükümlülüklerini yerine getirmeyip onları sıkıntıya sokar. Çevresindekiler için "yük" olur. ii) Bağımlılık yapan bazı ilaç tiplerinin neden olduğu agresif, paranoid ve diğer psikotik davranış şekillerinin etkisi altında ya da özlem duyduğu ilacın veya bunu satın almak için gereken paranın temini amacıyla kişi hırsızlık, cinayet, fuhuş ve diğer suçları işler. iii) Madde etkisi altında kaza yapma olasılığı artan bağımlı, taşıt kazası veya iş kazasına neden olarak başkalarının hayatını tehlikeye atabilir. Trafik kazalarının önemli bir bölümünde sürücünün veya yayanın alkol almış olması, sözkonusu durumun sık gözlenen bir örneğidir. ABD'de taşıt kazalarına bağlı ölümlerin yaklaşık yarısından sarhoş sürücülerin sorumlu olduğu saptanmıştır. iv) Bağımlılık yapan maddelerin kaçak ticaretini yapanların elinde biriken ve büyük miktarları bulan "kara para" doğrudan doğruya veya "aklanmak" suretiyle ülkesel veya uluslararası düzeyde, yasal-olmayan ticari, ekonomik veya politik operasyonların ya da terörizmin finansmanı için kullanılabilir.

Madde kötüye kullanımı ile mücadelenin temel yöntemleri: Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının kişisel ve toplumsal düzeyde önemli zararları nedeniyle her ülkede bunlarla mücadele edilir. Ulusal mücadelenin tek başına yetersiz kalması nedeniyle uluslararası, bu arada komşu ülkelerarası mücadele esastır.

Mücadelenin temel yaklaşım ve yöntemleri şunlardır: 1. **Talebin (istemin) azaltılması** (kişileri madde kötüye kullanımına iten nedenlerin düzeltilmesi ile kullanıcıların sayısının azaltılması). Bunun için eğitim sisteminin analitik düşünceye dayalı bilime önem veren bir çizgiye getirilmesi, gençlerin spor ve sanat gibi yararlı etkinliklere yöneltilmesi; bu etkinliklere katılımlarının özendirilmesi ve kolaylaştırılması gibi açılımların yapılması gerekmektedir. 2. **Doğru bir eğitim politikası ile** toplumun her kesiminin ve özellikle **en önemli risk grubunu oluşturan gençlerin** bağımlılık yapan maddeler ve bağımlılığın zararları konusunda **eğitilmesi.** 3. **Sunumun azaltılması** (adiktif madde üretiminin, ülke dışından girişinin, pazarlanmasının, eczane ve hastanelerden yasal psikoaktif ilaçların kaçağa kaydırılmasının yani diversiyonunun ve maddelerin kullanıcıya ulaştırılmasının engellenmesi). 4. Ulusal ve uluslararası düzeyde, büyük ölçekte **kaçak madde üretimi yapan** "laboratuvarlar"ı, bağımlılık yapan madde kaynağı olan bitkinin kaçak ekimini, madde üretimini ve ticaretini yani "trafiği"* **yöneten şebekelerin,** başka bir deyişle **narkotik mafyasının, çökertilmesi.** 5. Ülkelerin madde kötüye kullanımı ve bağımlılığına yönelik bir ulusal güvenlik politikası oluşturarak **iç güvenlik, eğitim kurumları ve medya arasında** eğitimi de kapsayacak şekilde güçlü ve doğru bir **koordinasyon sağlaması.** Bunun yanısıra, medyanın özellikle **yeni bağımlılar oluşumunu teşvik edecek şekilde** bilinçsiz ve bilimsel zeminden yoksun **yayınlar yapmasının engellenmesi.** 6. Bağımlılara özel detoksifikasyon ve rehabilitasyon merkezlerinin kurularak madde kötüye kullananların ve bağımlıların **tedavi edilmesi ve rehabilitasyonu** ile üretken hale getirilmesi.

* Trafik burada "kaçak (yasa-dışı) üretim ve ticaret" için kulalmlan bir deyimdir; taşıtların ve ulaşımın düznlenmesi ile ilişkisi yoktur.

BAĞIMLILIK DURUMLARININ TİPLENDİRİLMESİ

Bağımlılık yapan maddelerin farmakolojik profili, bağımlılığa eşlik eden psişik ve fiziksel bağımlılığın nitelikleri ve bağımlılık yapma (adiktif) riskleri ve diğer yönleri, kötüye kullanım ve bağımlılığın yol açtığı kişisel, toplumsal ve halk sağlığı ile ilgili zararların boyutu, psikotrop madde grupları arasında değişiklik gösterir. Bu farklılıklara dayanarak Dünya Sağlık Örgütü'nün İlaç Bağımlılığı Uzman Kurulu 1950'lerde aşağıda yazılı bağımlılık tiplerini tanımlamıştır. Bu sınıflandırmanın konunun derli toplu, özlü ve daha kolay öğretilmesi ve öğrenilmesi bakımından pratik önemi ve yararı vardır.

1. Morfin tipi bağımlılık
2. Alkol tipi bağımlılık
3. Barbitürat tipi bağımlılık
4. Tütün tipi bağımlılık
5. Amfetamin tipi bağımlılık
6. Kokain tipi bağımlılık
7. Esrar (marihuana) tipi bağımlılık
8. Halüsinojen (LSD) tipi bağımlılık
9. 'Khat' tipi bağımlılık
10. Uçucu solvent tipi bağımlılık

Madde bağımlılarının kullandıkları bazı "sokak ilaçları" birden fazla ve farklı farmakolojik gruptan ilaç içerirler; örneğin heroin yerine kullanılan ve daha ucuza satılan kodein + glutetimid ve pentazosin + tripelenamin kombinasyonları veya heroin + kokain kombinasyonu gibi. Ayrıca bazı bağımlılar duruma göre başka gruptan bir ilacı da kötüye kullanırlar (amfetamin bağımlılarının arada, fakat oldukça düzenli bir şekilde barbitürat kullanmaları gibi). Bu nedenlerle bazı kimselerde sadece bir gruptaki ilaca değil, fakat aynı zamanda diğer gruptaki ilaca da bağımlılık bulunabilir (mültipl bağımlılık).

BAĞIMLILIK TİPLERİ VE BAŞLICA NİTELİKLERİ

Yukarıda on bölümde toplanan bağımlılık tipleri aşağıda ana özellikleri ile açıklanacaktır. Bunların ayrıntılı incelenmesi, ancak her bir ilaç/madde grubunun farmakolojik özelliklerinin bilinmesi ile mümkün olabilir. Bağımlılık tipleri arasında ilacın/maddenin farmakolojik etkilerine bağlı farklar dışında, aşağıdaki noktalarda da **temel bazı farklar vardır:** i) Psişik bağımlılığın derecesi (bu sadece maddeyle değil, kişi ile de ilgili bir parametredir), ii) Fiziksel bağımlılık olup olmaması, oluyorsa gelişme hızı ve derecesi, iii) Bundan önceki özelliğin bir parçası olarak, ilaç kesildiğinde, yoksunluk sendromu meydana gelip gelmemesi ve geliyorsa şiddeti ve belirtileri, iv) Tolerans oluşup oluşmaması, oluşuyorsa gelişme hızı ve derecesi, v) Kişisel ve sosyal zararın boyutları.

1. Morfin (Opioid) Tipi Bağımlılık:

Morfin, heroin (diasetilmorfin) ve diğer opioid ilaçların (bkz. 64. Konu) yol açtığı bağımlılık tipidir.

Morfin tipi bağımlılığın karakteristikleri şunlardır:

(i) Genellikle aşerme derecesinde güçlü ilaç özlemi ve dolayısıyla güçlü psişik bağımlılık vardır. Maddeyi bıraktıktan sonra yeniden başlama oranı (**relapse= nüks**) yüksektir.

(ii) Fiziksel bağımlılık erken başlar, bununla birlikte tolerans gelişir. Kullanma süresi arttıkça gerek fiziksel bağımlılığın derecesi ve gerekse toleransın derecesi paralel olarak artar. 7 - 10 gün devamlı opioid uygulanması, ilaç kesildiğinde, hafif fakat farkedilebilir yoksunluk belirtilerine neden olur. İnsanda tek bir terapötik dozda verilen morfinden 6-8 saat sonra verilen morfin antagonisti nalokson'un hafif de olsa yoksunluk belirtilerini tetiklemesine dayanarak morfinin ilk dozundan itibaren fiziksel bağımlılığın başladığı ileri sürülmüştür. Madde temini sorunu olmaksızın uzun süre, düzenli kullanan bağımlılarda günlük doz, mutad günlük dozun yaklaşık 125 katına kadar (örneğin günde 4-5 g morfin gibi) çıkabilir. Opioidlerin öfori yapıcı (keyif verici) etkisine, sedatif etkisine ve SSS üzerindeki diğer etkilerinin çoğuna karşı tolerans geliştiği halde, az sayıda bazı etkilerine (solunum merkezinin inhibisyonu miyozis ve konstipasyon gibi) tolerans gelişmez veya daha az gelişir.

(iii) Morfin ve heroin gibi güçlü opioidleri kullananlarda daha belirgin olmak üzere, ilacın kesilmesi son dozdan 8-10 saat sonra başlayan akut yoksunluk sendromuna neden olur. Bunun başlıca belirtileri, 64. Konuda açıklanmıştır. Akut dönemden sonra, hipotansiyon, bradikardi, hipotermi, midriyazis ve solunum merkezinin karbon dioksite karşı duyarlığının azalması gibi görece hafif belirtilerin eşlik ettiği kronik yoksunluk dönemi gelir ve bu dönem 26-30 hafta kadar sürer.

Bağımlı olduğu maddeyi veya onun yerini tutabilen bir diğerini temin edebildiği sürece, kişinin günlük yaşantısını, çalışmasını ve çevre ile olan ilişkilerini normal düzeyde sürdürebilmesi mümkündür. Ancak maddenin düzenli temini çoğu zaman mümkün olmadığından, bağımlılar önemli kişisel ve sosyal sorunlar yaratırlar. Ayrıca heroin gibi sıklıkla intravenöz uygulanan opioid ilaçları kullananlarda aşırı dozun verilmesi ve aseptik olmayan injeksiyon yapılması, akut zehirlenme ve sistemik infeksiyon sonucu ölüme neden olabilir.

Çeşitli opioid ilaçların bağımlılık yapma potansiyelleri farklı derecelerdedir. Güçlü öfori yapıcı etkisi olan heroin en yüksek bağımlılık yapma potansiyeli gösteren maddedir ve ilaç olarak kullanılması pek çok ülkede yasaklanmıştır. Buna karşılık, bazı opioidler, örneğin öksürük ilacı olarak kullanılan kodein (metilmorfin) ile benzomorfan türevi sentetik opioidler bağımlılık potansiyeli görece düşük olan ilaçlardır. Bağımlılar heroini suda çözüp i.v. injeksiyon ile veya sigara içine katıp ya da tütünü heroin solüsyonu ile ıslatıp kuruttuktan sonra ya da "crack" adıyla bilinen baz heroini, alttan ısıtarak çıkan buharı inhalasyon suretiyle ya da toz heroini buruna enfiye şeklinde çekerek kullanırlar. Morfin ve heroin, karaciğerde ilkgeçiş eliminasyonları fazla olduğu için bağımlılar tarafından ağızdan genellikle kullanılmaz; ancak bağımlılar afyonu ağızdan kullanabilirler, fakat öforik etkisi zayıf olur. İlacın i.v. verilmesi beyindeki konsantrasyonu, hızlı olarak yüksek bir düzeye çıkardığından, diğer yollardan verilişe göre aşırı bir öfori ("rush", zevkten çatlama) yapar.

Opioid tipi bağımlılığın tedavisine ve diğer tıbbi yönlerine 64. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

2. Alkol Tipi Bağımlılık (Alkolizm):

Birçok bakımdan barbitürat tipi bağımlılığa benzer; bu nedenle, bazı kaynaklarda **alkol-barbitürat tipi bağımlılık** diye tek bir tip ayırt edilir. Alkol, barbitüratlar ve diğer hipnosedatif ilaçlar arasında çapraz-bağımlılık ve çapraz tolerans ilişkisi vardır (bkz. s. 824X).

Alkol batı kültüründe çeşitli vesilelerle sık kullanılan bir maddedir. Toplumca kabul edilen alkol kullanılışı ile bağımlılık arasındaki sınır oldukça görelidir. Aşağıdaki kriterler geçerli ise **alkol bağımlılığının (alkolizmin) başladığı** kabul edilir: (i) Kişinin "normal" kabul edilen miktarların üstünde alkollü içki almaya başlaması, (ii) Toplumun kabul ettiği durum ve zamanlar dışında alkol kullanmaya başlaması, (iii) Yeterli alkol stokunu bulundurma obsesyonunun başlaması.

Bu başlangıç döneminden sonra bağımlı diğer bazı dönemlerden geçerek sonunda, içme özlemini kontrol edemez hale gelir, kısır döngüye girer ve obsesif şekilde içmeye başlar. İçmediği zamanlarda yoksunluk belirtileri ortaya çıkar (bkz. 61. Konu).

Gelişmiş batı ülkelerinde alkolizm ve alkol kötüye kullanımı en fazla parasal zarara neden olan sağlık sorunudur. A.B.D.'de 1988 yılı itibariyle 10 milyon kadar erişkinin (erişkin nüfusun % 7'sinin) ve 3.3 milyon gencin alkolle ilgili bir sorunu olduğu kestirilmiştir; alkolizmin direkt ve indirekt sonuçlarından etkilenen kişilerin (olgu yakınları dahil) sayısı yaklaşık 40.000.000 olarak bildirilmiştir. Bu ülkede olguların direkt tedavi giderleri yılda yaklaşık 13.5 milyar dolar olarak ve alkolle ilgili sorunların toplumа toplam zararı, üretkenlik kaybını da ekleyerek yaklaşık 117 milyar dolar olarak kestirilmiştir (Cleary ve diğ., 1988).

Alkol tipi bağımlılığın **başlıca özellikleri** şunlardır:

(i) Psişik bağımlılık değişik derecededir. Orta derecede bir özlemden önüne geçilemeyen bir kompülsiyona kadar değişebilir.

(ii) Fiziksel bağımlılık geç olarak ve alınan miktar bir hayli fazlalaştıktan sonra ortaya çıkar. Araya giren ve alkoliğin alkol almasını birden engelleyen bir hastalık hali de yoksunluğa neden olabilir. **Alkol yoksunluk sendromu**nun özellikleri ve belirtileri 61. Konuda açıklanmıştır. Uzun süredir alınan alkolun birden kesilmesi yanında kan alkol düzeyinin hızlı düşüşü de etyolojide rol oynar; bu nedenle yoksunluk sendromu bazen kısa süre aşırı miktarda alkol alınmasından sonra kandaki alkol düzeyi azalırken ortaya çıkabilir.

Barbitürat tipi bağımlılıktan ve diğer bağımlılık tiplerinin çoğundan farklı olarak psikotoksik belirtiler ile birlikte çeşitli organlarda **anatomopatolojik bozukluklar** da ortaya çıkar (bkz. 61. Konu).

Alkollü içki içenlerde ya da alkoliklerde alkolün, SSS'ini deprese eden diğer ilaçlarla sinerjistik etkileşme

göstermesi sonucu akut intoksikasyon sık görülür. A.B.D'de ilaca bağlı krizlerin, akut intoksikasyon veya diğer akut klinik durumların en sık görülenlerinin alkol-ilaç etkileşmesine bağlı olduğu saptanmıştır. Santral sinir sistemini deprese eden diğer ilaçlarla (hipnosedatif ilaçlar ve opioidler gibi) birlikte alındığında, alkol pek fazla alınmasa bile, öldürücü akut intoksikasyon oluşabilir.

3. Barbitürat Tipi Bağımlılık:

Barbitüratlar ve diğer hipnosedatif ilaçların (örneğin benzodiazepinler, meprobamat ve kloral) kullanılması sonucu meydana gelir (bkz. 59. ve 60. Konu). Barbitüratlardan bağımlılık yapma potansiyeli yüksek olanlar kısa ve orta etki süreli olanlardır (pentobarbital ve sekobarbital gibi); uzun etki süreli olanların (fenobarbital gibi) bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür. Benzodiazepinlerin de kısa etkili olanları, uzun etkili olanlarına göre genellikle daha yüksek bağımlılık yapma potansiyeline sahiptirler. Bütün bu ilaçların öfori yapıcı ve sedatif etkilerine karşı tolerans oluştuğu halde, diğer santral etkilerine karşı oluşmaz; bu nedenle, alkol bağımlılığında olduğu gibi, kişide bilinç bulanıklığı, motor inkoordinasyon (bu arada ataksi ve düşmeler), usa vurma bozukluğu ve diğer mental bozukluklar daima mevcuttur. bu durum, kişinin görevini yapmasını, çevreye uyumunu ve yükümlülüklerini yerine getirmesini engeller. Solunum merkezini deprese edici etkiye karşı da tolerans gelişmez; bu ilaçlar aşırı dozda kullanıldıklarında veya fazla miktarda alkolle birlikte alındıklarında solunumu durdurarak öldürürler.

Barbitürat tipi bağımlılığın **başlıca özellikleri** şunlardır: (i) Psişik bağımlılık ilacın türüne göre değişen derecelerde olur, genellikle belirgin derecededir. (ii) Güçlü fiziksel bağımlılık gelişir. İlacın kesilmesi anksiyete, titreme, kasılmalar, uykusuzluk, bulantı ve kusma, ateş, deliryum, halüsinasyonlar, ajitasyon, kardiyovasküler kollaps ve bazen grand mal epilepsi nöbeti ile seyreden belirgin **yoksunluk belirtilerine** neden olur. Ağır seyreden durumlarda tıbbi girişim yapılmazsa yoksunluk sendromu **ölümle sonuçlanabilir.** Epileptiform konvülsiyonlar ilacın kesilmesinden 16-48 saat sonra ortaya çıkarlar. (iii) Barbitüratlara tolerans gelişir. Barbitürat toleransı alkole olan toleranstan daha fazla, fakat morfine olan toleranstan daha az derecededir. Bağımlı, barbitüratın mutad dozunun en fazla 10-15 katına dayanabilir. Tolerans tam değildir. Diğer hipnosedatif ilaçlara alkole, ve genel anezteziklere karşı **çapraz-tolerans** vardır. Tolerans esas olarak farmakodinamik niteliktedir. Bazı ilaçlarla (örneğin orta ve kısa etkili barbitüratlar gibi) daha belirgin olmak üzere, biyokimyasal tolerans da gelişir.

Fenobarbital gibi uzun etki süreli ilaçların kesilmesinden sonra yoksunluk belirtileri geç ortaya çıkar, 2-3 gün herhangi bir belirti görülmez ve belirtiler hafif seyreder, konvülsiyonlar genellikle 8 veya 9 günden önce olmaz. Konvülsiyonlar, alkol yoksunluğunda olduğundan, daha sık ortaya çıkar.

Benzodiazepinler, barbitüratlara ve diğer hipnosedatif ilaçlara göre, günümüzde daha sık kullanılan ilaçlardır. Bunların çeşitli üyelerinin (diazepam, klordiazepoksid, klonazepam, nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, oksazepam, bromazepam vd.) bağımlılık oluşturduğu saptanmıştır. Bunlardan bağımlılık oluşturma yönünden en fazla incelenen, aynı zamanda en fazla kullanılan benzodiazepin olan diazepamdır. Deney hayvanlarında ve insanlarda yapılan incelemeler, diazepamın pozitif pekiştiri yapma gücünün pentobarbital, sekobarbital, amobarbital, alkol ve kokaininkinden daha düşük olduğunu göstermiştir. Bazı incelemelerde diazepamın anksiyeteli deneklere plasebodan daha fazla zevk vermediği ve ona tercih edilmediği bulunmuştur. Öte yandan, flunitrazepam keyif artırıcı etkinliği yüksek olan ve kötüye kullanılma potansiyeli fazla olan bir benzodiazepindir. Bu nedenle Türkiye'de pazarlanması uzun bir süre önce yasaklanmıştır. Uzun süre günde 60-120 mg gibi yüksek dozlarda diazepam kullananlarda belirgin bir fiziksel bağımlılık ve zaanla ileri derece tolerans meydana geldiği görülmüştür. Diazepamın yoksunluk belirtileri yukarıda genel olarak belirtilenlerin aynıdır (bkz. 59. Konu).

Barbitürat tipi bağımlılığın tedavisi için, hastanın aldığı ilaç kesilir ve ona eşdeğer dozda uzun süreli bir ilaç (örneğin günde 1000 mi diazepin kullanmayı gerektirecek kadar) (fenobarbital veya diazepam) verilmeye başlanır; hasta stabilize edildikten sonra bu ilacın dozu giderek azaltılır ve sonunda kesilir.

4. Tütün Tipi Bağımlılık:

Sigara içme ve diğer şekillerde yapılan tütün dumanı inhalasyonu zamanla psişik öğeleri yanında fiziksel öğeleri de olan bir bağımlılık oluşturur. Dünyanın diğer bölgelerinde tütün kullanımı Amerika kıtasının bulunmasından sonra başlamıştır. Tütüne bağımlılık 16. yüzyıla kadar Amerika kıtasında yerlilere özgü bir bağımlılık şekli olarak kalmıştır.

Tütün içenlerde, duman içinde bağımlılık oluşturan etken **nikotin**'dir. Nikotinin farmakolojisine ve sigara tiryakiliğinin toksikolojik yönüne 75. Konuda değinilmiştir. Sigara içen kişinin bir sigara içerken dumanı 10 kez inhale ettiği kabul edilirse günde bir paket sigara içen kişi kendine günde 200 kez nikotin uygulamış olur. Nikotinin bağımlılık yapma (adiktif) riski bu konunun başlangıcında tanımlanandığı gibi yüksektir ve kokaininkinin yaklaşık 2 katıdır. Ancak nikotin bağımlılığının akut komplikasyonları kokani bağımlılarında oludğu kadar sorun oluşturmaz.

Tütün dumanı içinde alınan nikotin insanlarda esas olarak psikostimülan etki yapar. Nikotinin pekiştirici etkisinin esas olarak, mezensefalonla ponsun birleştiği yerde bulunan laterodorsal tegmental alandaki kolinerjik nöronlardan başlayan bir kolinerjik yolakla ilişkili mezokortikolimbik nöronların uyarılmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Nikotinin yaptığı pekiştirinin indirekt olarak mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik sistemin uyarılması ile ilişkili olduğu deney hayvanlarında mikrodiyaliz incelemeleri ile de gösterilmiştir. Endojen opioid peptidlerin ve endojen kanabinoidlerin salıverilmesinin artmasının da nikotine bağlı pekiştiriye katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.

Tütün içenlerde nikotinin bazı etkilerine (bulantı, kusma ve başdönmesi gibi) tolerans gelişir. Bağımlılık oluşumu görece geç olur ve günlük sigara tüketimi ile paralellik gösterir. Her sigara içen tütün bağımlısı değildir. Sık bir şekilde, elverişli olmayan durumlar da bile içmek, sağlığını bozduğunu gördüğü ve bildiği halde içmekte devam etmek ve sabahleyin yataktan kalktığında ilk iş olarak sigaraya sarılmak gibi belirtiler bağımlılığı yansıtır.

Tütün bağımlılığının **başlıca özellikleri** şunlardır: **(i)** İlaç özlemi ve yukarıda değinildiği gibi adiktif riski yüksektir, oldukça güçlüdür, kullanmaktan vaz geçenlerde yeniden başlama oranı oldukça yüksektir. **(ii)** Kısmi bir tolerans ve hafif ile orta derece arasında fiziksel bağımlılık oluşur. Tolerans esas olarak farmakodinamik tiptedir; biyokimyasal tolerans da oluşabilir. **(iii)** Bağımlıdan sigaranın kesilmesi ile ortaya çıkan **yoksunluk durumu**nda ilaç açlığı, sinirlilik, başağrısı, iştah artması, bradikardi, EEG'de yavaşlama, amnezi, konfüzyon, uyku bozukluğu, düşünce konsantrasyonunun azalması, psikomotor performansın bozulması ve gastrointestinal bozukluklar (bulantı, konstipasyon veya ishal) gibi belirtiler ortaya çıkar. Yoksunluk belirtileri son sigaradan sonra 24 saat içinde başlar ve günlerce devam eder.

Tütün dumanı bağımlılığının diğer bazı bağımlılık türlerinden **farkları** şunlardır: (i) Tütün psikotoksik etki oluşturmaz. Akut olarak fazla sigara içmeye bağlı akut fatal intoksikasyon bildirilmemiştir. Ancak yanlış anlamaya yer vermemek için şurası vurgulanmalıdır ki saf nikotin çok toksik bir maddedir (bkz. 75. Konu). (ii) Tiryakilerin çevreye zararı (sosyal zarar) görece düşük derecededir, (iii) Tiryakinin tütün dumanı içindeki nikotine ve diğer toksik öğelere uzun süre maruz kalması, önemli kişisel zarara neden olur. Kronik toksik belirtilerin en önemlileri kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer ve diğer bazı yerlerde kanser riskinin artması ve koroner hastalığına ve diğer damar bozukluklarına yol açan ateroksklerozun hızlanmasıdır. Tiryakiliğin gebelerde teratojenik etki potansiyeli de vardır.

Sigara tiryakilerinde duman içinde alınan katranlı bileşiklere (polisiklik aromatik hidrokarbonlara) bağlı olarak mikrozomal enzim indüksiyonu oluşur ve bazı ilaçların yıkımı (nikotin dahil) hızlanır.

Sigaranın tiryakilere olan zararlarını azaltmak amacıyla düşük katran ve düşük nikotin içeren sigaralar bazı ülkelerde piyasaya çıkarılmıştır. Bunların bir yararının olması şüpheli görülmektedir. Tütün bağımlısı kandaki (ve beyindeki) nikotin konsantrasyonunu belirli bir düzeyin üstünde tutmak ve bunun için her gün belirli bir miktarda ve sıklıkla nikotin inhale etmek zorundadır. Bu amacı sağlamak için bağımlı düşük nikotinli sigaradan, fazla içmek zorunda kalır. Son zamanlarda, antidepresan olarak da kullanılan dopaminerjik agonist **bupropion**'un ve alfa4beta2 nikotinik reseptörlerin parsiyel agonisti olan **vareniklin**'in sigara bırakmayı kolaylaştırdığı ve tütün bağımlılığının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu ilaveler çok yönlü sigarayı bıraktırma programlarının ilaç uygulama bölümüne girmiştir (bkz. 75. Konu). Aşı çalışmaları devam etmektedir. Tütün bağımlılığının tedavisine daha ayrıntılı bir şekilde 75. Konuda değinilmiştir.

5. Amfetamin Tipi Bağımlılık:

Amfetaminler (D-amfetamin, metilamfetamin, metilfenidat, fenmetrazin, fendimetrazin, amfepramon, fenetilin vb.) santral sinir sisteminde dopaminerjik reseptörleri indirekt biçimde etkileyerek (bkz. 67. Konu) öfori yapan, uykusuzluğa, yorgunluk ve açlığa karşı dayanıklılığı artıran ve iştahı azaltan psikostimülan ilaçlardır. Bağımlılar ilacı ağızdan ve bazen i.v. injeksiyon suretiyle kullanılırlar. Amfetaminlerin pekiştiri ve bağımlılık yapmaları ile ilgili temel etkileri, özellikle dopaminerjik sinapslarda dopaminin ve ayrıca noradrenerjik ve serotonerjik sinapslarda sırasıyla noradrenalin ve serotoninin sinir ucundan salıverilmesini artırmalarıdır.

Amfetaminler, dopamin geri-alımını (re-uptake'ini) kokain kadar fazla etkilemezler; noradrenalin geri-alımı üzerinde dopamin geri-alımından daha fazla etkilidirler. Bu nedenle beyin sapında locus ceruleus'taki nöronlardan çıkan limbik sistem ve kortekse giden beyin noradrenerjik sistemini güçlü bir şekilde uyarırlar. Bu sistem davranışsal uyanç (arousal, alertness) durumunun ve dikkatin sürdürülmesinde, çevreden gelen, beklenmeyen uyarılara anında yanıt verilmesinde ve vijilansta önemli rol oynar. Amfetaminlerin limbik dopaminerjik sinapslarda salıverilmeyi artırmak ve ikinci planda olmak üzere geri-alımı azaltmak suretiyle dopamin düzeyini artırmaları (özellikle nucleus accumbens'teki), onların pekiştiri yapmasında ("keyif verici etkinliği"nde) önemli rol oynar. Serotonin geri-alımı üzerindeki etkileri genellikle ikinci sırada yer alır.

Etkileriyle ilgili mekanizmaların ve etkiledikleri beyin yapılarının ortak olması nedeniyle amfetamin ve kokain bağımlılığı birçok özellikleri bakımından birbirine benzer. Nasıl bazı kaynaklarda alkol ve babitürat tipi bağımlılık tek bir tip olarak kabul ediliyorsa, kokain ve amfetamin tipi bağımlılık da **psikostimülan madde bağımlılığı** adı altında aynı şekilde birleştirilmiştir. İleride değinilen khat bağımlılığı da bu başlık altına sokulabilir. Kokain ile amfetaminler arasındaki önemli bir fark, vücutta yıkım hızları ve stimülan etkilerinin devam süresi bakımındandır; yapıca birbirine benzemezler. Amfetamin'in yarılanma ömrü ve yaptığı öforinin devam süresi kokaininkine göre 4-8 kez daha uzundur. Dopaminerjik sinaplarda dopaminerjik aşırımı güçlendirmelerinin mekanizmaları da farklıdır. Şöyle ki kokain esas olarak, presinaptik dopaminerjik uçta dopamin geri-alımı (re-uptake) yapan membran transportörünü (taşıyıcısını) selektif olarak inhibe eder. Amfetaminler ise, yukarıda belitildiği gibi, esas olarak, sinir ucundan dopamin salıverilmesini artırır ve onun geri alımını daha az inhibe ederler.

Amfetaminlerin ağızdan veya injeksiyonla mutad dozda alınması, başlangıçtaki haftalar veya aylar zarfında çeşitli etkenlerin verdiği zevki artırır ve huzur duygusu verir. Anksiyeteyi ve sosyal inhibisyonları azaltır, enerjiyi, dikkati, kendine güveni, seksüaliteyi ve kişiler-arası etkileşimin yarattığı heyecanları artırır. Seksüel orgazmı geciktirir ve şiddetlendirebilir; ancak kronik amfetamin kullanılması zamanla libidoyu ve seksüel parformansı tam olarak inhibe eder. Uykusuzluk yapar ve iştahı azaltır. Kişiye büyüklük duygusu verir; onu agresif yapabilir. Amfeta-

minler başlangıçta genellikle ağızdan kötüye kullanılırlar. Daha sonra bazı kimseler i.v. yoldan kötüye kullanmaya başlayabilirler. İntravenöz verilmesi şiddetli öfori yapar; bu şekilde verilen amfetaminlerin pekiştirici etkisi ve toksisitesi oral verilmeye göre daha fazladır. Sürekli ve sık kullanılırsa aylar süren başlangıç dönemini psikoz belirtilerinin ağır bastığı ikinci dönem izler.

Bu tip bağımlılığın **başlıca özellikleri** şunlardır: (i) Psişik bağımlılık değişik derecededir, bazen çok şiddetli olabilir. İntravenöz kullanılması psişik bağımlılığı güçlendirir. (ii) **Fiziksel bağımlılık** gelişir. Ancak görece hafif derecededir. Kokain bağımlılığında değinildiği gibi amfetaminlerin uzun süre kullanılması santral sinir sisteminde nöroadaptif değişmelere yol açabilir. Bağımlıdan ilacın kesilmesi, görece hafif fiziksel belirtilerle seyreden ve uzun süren bir yoksunluk sendromuna neden olur. Bu sendromda kokain kesilmesinde olduğu gibi **üç dönem** ayırt edilebilir. Yoksunluğun başlıca belirtileri ağır depresyon, bitkinlik, anksiyete, hipersomni, hiperfaji, anerjia ve anhedonia'dır. (iii) Amfetaminlerin santral etkilerinin çoğuna (öfori yapıcı etkisi, iştah kesici etkisi, hipertermik ve letal etkileri gibi) karşı **yavaş, fakat ileri derecede tolerans** gelişir. Aynı şekilde periferik kardiyovasküler (sempatomimetik) etkilerine karşı da tolerans gelişir. Öte yandan amfetaminlerin **psikotoksik etkileri**ne (paranoid davranış, hipereksitasyon, uyku bozukluğu, vizüel ve taktil halusinasyonlar, stereotipik hareketler gibi) karşı tolerans gelişmez. Metilamfetamin'in optimal günlük dozu 20 mg'dır; yıllardır amfetaminleri kullanan bir bağımlı bu ilacı günde 4 g dozunda yani 200 misli dozda kullanıyor olabilir. Amfetaminlerin psikostimülan etkilerinden bazılarına karşı duyarlık (sensitizasyon veya ters tolerans) geliştiği deney hayvanlarında gösterilmiştir. (iv) **Psikotoksik etkilere karşı tolerans gelişmemesi** nedeniyle, amfetaminleri yüksek dozda kullananlar, paranoid şizofreniye benzeyen bir klinik tablo gösterirler. Günlük işlerini yürütmeleri, çevre ile normal ilişki kurmaları zordur; agresif ve antisosyal davranış belirgin durumdadır. Stereotipik davranış oluşabilir. Bazı bağımlılar amfetaminleri, kendine i.v. injeksiyonla, yineleyerek, yorgunluktan ve açlıktan bitkin düşene kadar verirler. Kronik amfetamin verilerek rodentlerde bazı psikoz modelleri oluşturulabilir.

Maymunlar dahil deney hayvanlarına uzun süre amfetamin veya benzeri ilaç verilmesi, beyinde dopaminerjik nöron yıkımına neden olur. Bunun dopaminerjik sinapslarda aşırı miktarda biriken dopamin'in otooksidasyon sonucu güçlü bir nörotoksin olan 6-hidroksidopamin'e dönüşmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Kokain bu bakımdan amfetaminler kadar incelenmemiştir; fakat onun da yıkım yaptığı son zamanlarda gösterilmiştir. İlginç olarak dopaminerjik nöronların yıkılması sonucu beyin dopamini'nin %50'ye varan oranda kaybolması hayvanın davranışında belirgin bozukluk yapmamıştır. Bununla beraber, 6-hidroksidopamin verilmesi rodentlerde bazı Parkinson sendromu belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur ve Parkinson modeli olarak kullanılır.

6. Kokain Tipi Bağımlılık:

Kokain tıpta yüzeyel lokal anestezik olarak kullanılan bir ilaçtır (bkz. 56. Konu).

SSS'ne hızlı bir şekilde girer; psikostimülan etkileri ve pekiştiri ve bağımlılık yapması, SSS'deki mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik uçlarında dopamin geri-alımını , bu geri-alım pompasının esasını teşkil eden dopamin transportörünü (DAT'ı) bloke etmesi sonucu sinapslarda dopamin düzeyini yükseltmesine ve böylece limbik sistemde nöronlar üzerindeki dopaminerjik etkinliği artırmasına bağlıdır. Bu santral etkisi ile güçlü öfori yapar; fiziksel gücü artırır ve yorgunluğu azaltır. Limbik sistemin bir öğesi olan nucleus accumbens'in tahribi kokain'in pozitif pekiştirici etkisini ortadan kaldırır. SSS'de kokain'in yaptığına benzeyen etkiler amfetaminler tarafından da, fakat daha zayıf ve tek dozdan sonra daha uzun bir şekilde oluşturulur. Kokain beyinde serotonerjik ve noradrenerjik sinapslarda serotonin ve noradrenalin geri-alımını da ("reuptake") bloke eder. Sistemik uygulandığı zaman, periferde sempatik sinir sistemini etkiler ve bu periferik etkisi adrenerjik sinir uçlarından salıverilen noradrenalin'in geri alımının inhibisyonuna bağlıdır; güçlü sempatomimetik etki yapar.

Kokain, vücutta plazma esterazları ile **çabuk parçalanır** ve **benzoylekgonin** ile **ekgonin-metil ester**'e dönüşür. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 20-90 dakikadır. Yaptığı öforinin devam süresi ortalama 50 dakika kadardır. Ana metaboliti olan benzoylekgonin çok daha yavaş bir şekilde elimine edilir ve yarılanma ömrü 6-8 saat kadardır; tek dozdan sonra idrarda en az bir hafta, saptanabilir ve buna bakarak kişinin kokain kullanıp kullanmadığı anlaşılabilir.

Kokain bir alkaloiddir ve Güney Amerika'nın And dağları bölgesinde yetişen *Erythroxylon coca* bitkisinin yapraklarından ekstraksiyonla elde edilir (kokaini alınmış yaprak ekstreleri koka ve kolalı içeceklerin üretiminde kullanılır). Bu bitkinin kurutulmuş yaprakları anılan bölgede yaşayan halk tarafından sönmüş kireçle karıştırılıp çiğnenmek suretiyle kullanılır. Böyle bir uygulama yaprak içindeki kokain'in biyoyararlanımı düşük olduğu için görece zayıf bir psikostimülan etki ve hafif öfori oluşturur, yorgunluğa, efora, soğuğa, açlığa ve uykusuzluğa dayanıklılığı artırır.

Kokain tipi bağımlılık ile amfetamin-tipi bağımlılık, daha önce belirtildiği gibi, birbirine birçok yönden benzer. Ancak kokaine bağımlı olan kimselerde amfetamine çapraz-bağımlılık veya çapraz-tolerans gelişmez; fakat sıçanlarda çapraz-tolerans, iştah kesici etki bakımından gösterilmiştir.

Kokain'in yaptığı öforinin şiddeti ve pekiştirici etkinliği veya bağımlılık yapma potansiyeli, **veriliş yoluna göre değişkenlik** gösterir. Tuz şeklindeki kokain enfiye şeklinde intranazal alındığında veya koka yaprağı çiğnendiğinde hafif bir öfori yaptığından bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür. Oysaki tuz şeklindeki kokain solüsyonu i.v. injekte edildiğinde kısa bir süre için şiddetli bir öfori yapar; buna madde bağımlılığı terminolojisinde zevkten çatlama ("rush" veya "flash") adı verilir; bu durumda olguların yarıdan az bir kısmında keyiflenmenin seksüel orgazm derecesinde olduğu bildirilmiştir. Sigara içinde veya toz maddeyi alttan ısıtarak buhar şeklinde,

inhalasyonla **baz (tuz şeklinde olmayan) kokain** alındığında da i.v. verilmiş gibi kısa zamanda (inhalasyondan 8-12 saniye sonra) başlayan şiddetli bir öfori meydana gelir. Koka bitkisinin yapraklarından özel olarak hazırlanan baz şeklindeki kokaine, bağımlıların argosunda **"crack"*** veya rock" denilir. Kokain hidroklorürden dönüştürmek suretiyle ufak ölçüde elde edilen baz kokaine ise "freebase" denilir. Baz kokain görece düşük temperatürde (98 °C) erir ve buharlaşır. İntravenöz ya da inhalasyonla verilen kokainin akut toksik etkisi de fazladır. İntranazal olarak burun mukozasına enfiye gibi uygulanan kokain, tıpkı oral amfetaminler gibi geç başlayan, 40 dakikada doruğa çıkan bir keyif artması ("high") yapar. Baz kokain inhalasyonu yapanlarda tam bir bağımlılık haline çok çabuk (hafta ile ölçülen bir süre içinde) geçilebilir. Kokain karaciğerden ilk geçişte önemli ölçüde yıkıldığı için ağızdan yutularak alındığında etkisizdir. Koka macunu denilen, koka yaprağından kısmen saflaştırılmış şekilde hazırlanan ve %60-80 oranında kokain sülfat içeren kokain preparatı da inhalasyonla alınır; ancak saf baz kokain kadar etkin değildir.

Kokain kullananların çoğu bu maddeyi **non-adiktif bir şekilde** ve intermitent olarak kullanırlar; bunda, kişinin başlangıçta kendini kısıtlayabilmesi, ilaç temininin zorluğu ve pahalı oluşu rol oynar. Kullananların az bir kısmında bağımlılığa geçiş olur ve kompülsif biçimde kullanma başlar. İntravenöz injekte edilen kokain'in yaptığı şiddetli öfori, bu maddenin beyinden perifere çabuk redistribüsyonu ve kanda hidrolizle çabuk yıkılması nedeniyle kısa sürer ve ilaç özlemi hemen başlar. Bu nedenle kişi, injektör iğnesini damardan çıkarmadan 5-15 dakikada bir injeksiyon yapar. Eğer yeterli madde varsa peşpeşe ilaç alıp keyfi sürdürme davranışının ("binge") ortalama 12 saat kadar devam ettiği bildirilmiştir. Bu davranış kişide ağır bağımlılık oluştuğunu gösterir.

Kokain alkolle birlikte kullanıldığında toksisitesi artar ve ölüme neden olabilir. Bu durum, bu iki maddenin vücutta kısmen kokaetilen adı verilen uzun etki süreli fazla toksik bir maddeye dönüştürülmesi ile açıklanır (Golan ve diğ., 2008).

Kokain tipi bağımlılığın **başlıca özellikleri** şunlardır:

(i) **Kuvvetli psişik bağımlılık** yapar. **Adiktif riski** en yüksek olan ilaçlardan biridir. Heroinin adiktif riski kokaine göre biraz daha fazladır (%16.7'ye, karşılık %23.1). O kadar güçlü pozitif pekiştirici etkisi vardır ki maymunlar üzerindeki intravenöz self-administrasyon deneylerinde erkek maymunun, kafesi içinde bulunan çiftleşmeye hazır (reseptif) dişi maymuna yüz vermeksizin kokain injeksiyon pedaline basmakta devam ettiği görülmüştür. Maymunlara istediği kadar injeksiyon yapma olanağı verildiğinde bitkinlikten veya konvülsiyonlardan ölünceye kadar pedale basmayı sürdürürler. Ödüllendirilen basışların sabit oranda azaltıldığı ("fixed ratio") deneylerde,** maymun bir kokain injeksiyonu yapabilmek için pedale yüzlerce kez boşuna basmaktan yüksünmez. Ağır bağımlı insanlarda kokain bulmak, kokaini kullanmak ve kokain için para bulmak günlük uğraşlar içinde o kadar ağır basar ki bağımlı normal durumda ağır basan olağan ilgi ve ilişkilerini (beslenme, uyku, seksüel ilişki, güvenlik, yaşamını tehlikeye atmama, ahlak, aile bireyleri ve diğer yakınlarına karşı sorumluluk vb.) unutur. (ii) Uzun süre kokain kullanılması ya da yüksek dozda ve/veya etkin yollardan görece kısa süre kokain kullanılması, beyinde belirli psikolojik proçesleri, özellikle duygudurumu ve zevk almayı düzenleyen merkezlerde **nöroadaptasyona** neden olur Örneğin beyinde ödüllendirme sistemini küntleştirir; deney hayvanlarında intrakranyal self-stimülasyonun yaptığı ödüllendirmeyi azaltır. Bu durumun, dopaminerjik akson uçlarındaki inhibitör otoreseptörlerde zamanla aşırı duyarlık geliştirilmesi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Nöroadaptasyon, kokain'in **fiziksel bağımlılık** yaptığını telkin eder. Ancak kokain yoksunluk sendromunun fiziksel belirtilerinin çarpıcı olmamasına ve tıbbi yönden tehlikeli derecede olmamasına bakarak fiziksel bağımlılığın görece hafif derecede oluştuğu söylenebilir.

(ii) Yoksunluk sendromu belirtilerinin spektrumu ve zamana göre seyri tartışmalıdır. Kokain yoksunluk sendromunun **üç dönem** gösterdiği genellikle kabul edilir. Birinci dönem **bitkinlik ("crash") dönemi**dir. Bitkinlik yanında şiddetli depresyon, ajitasyon ve anksiyete vardır. Birkaç saat süren ilaç özleminin yerini uyku özlemi alır ve hipersomni gelişir, uyandıktan sonra hiperfaji başlar. Bunu **kesilme ("withdrawal") dönemi** izler. Bitkinlik dönemini izleyen bu dönemin başlıca iki belirtisi enerji azalması (**anerjia**) ve zevk alma duygusunun azalması (**anhedonia**)'dır. Bu belirtiler kokain'in ana psişik etkilerinin tersidir. Kesilme dönemi 6-18 hafta kadar sürer; anhedonia ve anerjia'ya bağlı yorgunluk genellikle düzelir. İntermitent olarak non-adiktif veya dinlentisel şekilde kokain kullananlarda sadece bitkinlik dönemi görülür, kesilme dönemi görülmez. Üçüncü dönem **sönme (ekstinksiyon) dönemi** dir. Arada sırada ortaya çıkan ve giderek hafifleyen kokain özlemi epizodları ile kendini gösterir. Özlem; ortam (daha önce ilacı aldığı yerde veya ilacı birlikte aldığı kişilerle bulunma vb.) ya da belirli cisimler (beyaz toz, injektör, pipo vb.) gibi hatırlatıcı faktörler ("ip uçları") tarafından tetiklenebilir.

(iii) Kokaine karşı **tolerans** oluşmadığına yakın zamana kadar inanılırdı. Kokain'in bazı etkilerine karşı tolerans geliştiği saptanmıştır. Bunlar arasında öfori yapıcı etkisi de vardır; bu nedenle, peşpeşe kokain injekte edenler aynı derecede keyiflenme sağlamak için, birkaç saatten birkaç güne kadar devam edebilen bir ilaç alma epizodu sırasında dozu artırmak zorunda kalırlar. Kokain'in sempatomimetik kardiyovasküler etkilerine karşı ancak düşük derecede tolerans gelişebilir; bu nedenle kokain kullananlarda tehlikeli kardiyovasküler toksik etkilerin ortaya çıkma olasılığı pek azalmaz. Öte yandan kokainin psikotoksik etkilerine (anksiyete, paranoid davranış, stereotipik hareketler, vizüel ve taktil halusinasyonlar gibi) karşı tolerans gelişmez; aynı durum amfetaminler için de geçerlidir.

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yapılan etraflı incelemelerde, daha önce açıklandığı gibi kokain'in santral etkilerinden bazılarına karşı **duyarlık artması** (sensitizas-

* Baz kokain yanarken çıtırtı yaptığı için bu ad verilmiştir.

** Örneğin peşpeşe her 10, 100, 1000 veya daha fazla basıştan sadece birinin ödüllendirilmesi yani kokain injeksiyonuna neden olması, arada kalanların hiçbir şey yapmaması gibi.

yon) geliştiği saptanmıştır. Duyarlık artmasına ters **("reverse") tolerans** adı da verilir. Duyarlık artması rodentlerde ve maymunlarda gösterilmiştir. Şöyle ki deney hayvanına eşik-altı (etkisiz) sabit bir dozda yinelerek her gün uygulanan kokain, birkaç haftalık uygulamadan sonra hiperaktivite ve stereotipik davranış oluşturmaya başlar. Aynı şekilde subkonvülzan dozda verilen kokain bir süre sonra konvülsiyon yapmaya başlar. Bu iki deneysel olay, ilk kez deney hayvanlarında hipokampusu eşik-altı şiddette elektriksel stimuluslarla her gün uyarma sonucu konvülsiyon ortaya çıkması olayına benzer; son olaya "kindling" adı verilmiştir. Kokain ile oluşturulan yukarıdaki iki olay **"kimyasal kindling"** şeklinde yorumlanabilir. Aynı durum amfetamin verilerek yapılan deneylerde de gözlemlenmiştir; ancak amfetamin konvülsiyon yapmaz, antikonvülsan etkisi vardır. Kokain'e karşı duyarlığı artan hayvanlarda amfetaminlere karşı da duyarlık artar (çapraz-duyarlılaşma).

(iv) Kokain belirgin kişisel ve sosyal zarara neden olur. Şöyle ki kokain etkisi altında iken kişide akut psikoz belirtileri sık olarak ortaya çıkar; en sık görülen belirtiler halusinasyonlar (alanların yaklaşık %20-30'unda ve özellikle işitme ve dokunma halusinasyonları şeklinde), düşünce bozuklukları, paranoya ve diğer delüzyonlar şeklinde), ajitasyon, konfüzyon ve irritabilitedir. Kokain etkisi altında ve etki geçtikten sonra, depresyon belirtileri, bellek bozulması, seksüel isteğin kaybolması, intihar düşüncesi ve girişimi sık olarak görülür.

Kokain kullananlarda şiddete başvurma ve saldırganlık eğilimi artar.Çevredeki kişilere ve eşyaya zarar verebilirler. Psikotik bozuklukların, saldırganlık ve intihar düşünce ve eylemlerinin, "crack" içenlerde, diğer şekillerde veya diğer yollardan kokain kullananlarda olduğundan daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu nedenle "crack" inhalasyonu en tehlikeli kokain kullanma şekli olarak kabul edilmektedir.

Kokain'in **güvenlilik indeksi** düşüktür. Kokain injeksiyonu veya diğer şekillerde keyif verici dozda kullanılması akut hipertansiyon, hiperpireksia, koroner yetmezliği, aritmiler (ventrikül taşikardisi ve fibrilasyonu dahil), kalp durması, solunum yolunda konjestiyon ve öksürük yapabilir; akut kalp yetmezliği ve intrakranyal kanama, konvülsiyon veya solunum felci ile de ölüme neden olabilir. 20 mg i.v. dozu bile öldürebilir; ancak medyan letal dozu 1200 mg olarak kestirilmiştir. Enfiye şeklinde uzun süre kullananlarda rinit, mukoza erozyonu ve daha seyrek olarak burnun kıkırdak septumunda delinme olur. Kokaini duman veya buhar halinde inhale edenlerde boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, siyah ve kanlı balgam çıkarma görülür. Bu durum inhale edilen buharın temperatürünün yüksekliğine ve iyi hazırlanmamış "crack" veya macunun korozif asidleri içermesine bağlıdır.

Kokain kullanan **gebelerde** ilk üç ayda sık olarak düşük olur. İkinci ve üçüncü trimestrelerde kullananlarda i.v. kokain injeksiyonu spontan düşüğe ilave olarak plasenta ayrılmasına ve doğum eyleminin erken başlamasına neden olur. Kokain kullanan gebelerden doğan bebeklerde çeşitli konjenital anomaliler bildirilmiştir. Ayrıca bunların bir kısmında irritabilite, tremorlar ve doğumdan bir süre sonra kaybolan EEG bozuklukları bulunmuştur.

İlginç olarak kokain gibi lokal anestezik etkisi olan ve bu amaçla kullanılan lidokain enfiye şeklinde kullanıldığında kokaininkinden ayırt edilemeyen bir öfori oluşturmaktadır. Antihistaminik bir ilaç olan tripelenamin öfori oluşturur ve opioid bir ilaç olan pentazosin ile birlikte heroin bulamayan bağımlılar tarafından kötüye kullanılır. İlginç olarak bu ilaç sempatik sinir sisteminde kokain gibi noradrenalin geri alımını inhibe eder; ancak daha başka etkileri de olduğundan tripelenamin'in bağımlılık yapmasını sadece, SSS'de kokain-benzeri nöronal etki yapması olasılığı ile açıklamak mümkün değildir. Bir varsayıma göre beyindeki "ödüllendirici" sistemin modülasyonunda, histaminerjik yolakların da katkısı vardır.

7. Esrar (marihuana) Tipi Bağımlılık:

Esrar, *Cannabis sativa* var. Indica, yani hint keneviri bitkisinin dişi türlerinin tepesindeki çiçekli kısım ile filiz halindeki yapraklarının kurutulup toz edilmesi veya bastırılarak plaka haline sokulması suretiyle hazırlanan bir bitkisel üründür. Aktif komponentini bu kısımlardan salgılanan reçine içindeki kanabinoidler oluşturur. **Kanabinoidler** içinde esrarda en fazla bulunan ve esrarın farmakolojik etkilerinden sorumlu olan ana etkin madde (-) **delta-9-tetrahidrokanabinol** (THC)'dür. Bayağı esrarda reçine, yaprak ve çiçek kırıntıları ile seyreltilmiş olduğu için THC oranı %1-2 kadardır. Reçineden zengin, **haşiş** denilen "iyi kalite" esrar türü ise %5-10 oranında ve son zamanlarda yapılan en güçlü ve tehlikeli esrar türü olan **"sıvı esrar"** %60 oranına kadar THC içerir.

Esrar ve onun ana etkin maddesi olan THC belirli psikotrop etkilere sahiptir; ancak halen varolan psikotrop ilaç gruplarından herhangi birine sokulamaz. SSS'den başka daha hafif derecede olmak üzere otonom sinir sistemini de etkiler. Alkole, amfetaminlere, anksiyolitik ve sedatif ilaçlara, LSD'ye, morfine ve atropine benzeyen etkileri vardır. **Sık görülen psikotrop etkileri** şunlardır: uyuşukluk, sedasyon ve ruhsal gevşeme, öfori ve bazen önüne geçilemeyen gülme dürtüsü, alkol gibi ruhsal inhibisyonu kaldırması, zaman ve bazen mekan algısını bozması (zamanı geciktirme ve mesafeyi uzatma gibi), algılamayı ve çalışma belleğini* (kısa-süreli belleği) bozması, dikkat ve usa vurmayı gerektiren karmaşık işlerin (otomobil ve makine kullanma gibi) yapılmasını bozması, zihinsel konsantrasyonu zorlaştırması, rüya hali oluşturması, depersonalizasyon yapması, iştahı artırması ve analjezi. Başlangıçtaki öfori ve stimülasyon halini genellikle uyuşukluk ve sedasyon izler. Yalnız başına esrar alanlarda sedasyon belirgin derecede olur, grup halinde alanlarda ise hafif olur ve bir nedene bağlı olmaksızın kahkaha atma sık görülür. Esrar agresifliği azaltır. Direkt bir afrodizyak etkisinin olması tartışmalıdır. Beş duyu organlarının eşik uyarılara duyarlığını artırabilir. Kalp atış hızını belirgin şekilde artırır. Taşikardi nedeniyle myokardın oksijen tüketimini artırır. Kan basıncında ortostatik nitelikte bir hipotansiyon yapar. Baş dönmesinin yanısıra ağızda ve boğazda kuruma yapar. Çizgili kasların tonusunu azaltabilir. Konjonktiva damarlarını genişleterek yaptığı göz kızarması esrar alanlarda sık görülen bir belirtidir. Bununla beraber, pupil çapını değiştir-

* "working memory".

mez. Göz-içi basıncı yükselmişse onu düşürür. Otonomik etkisiyle bronkodilatasyon yapabilir. THC ve bazı sentetik kanabinoidler antiemetik etki yaparlar. THC deney hayvanlarında doza-bağımlı şekilde hipotermi yapar.

Yüksek dozda verilen THC halüsinasyonların (özellikle görme halüsinasyonlarının), delüzyonların, paranoid düşüncenin, depersonalizasyonun ve panik reaksiyonu derecesine çıkabilen bir anksiyete ve disforinin eşlik ettiği **psikotoksik reaksiyona** neden olur. Esrar verilen, stabil şizofrenili hastalarda psikoz belirtileri alevlenebilir. Yüksek dozda uzun süre THC verilmesi veya esrar kullanılması, erkeklerde testosteron düzeyini düşürebilir ve libidoyu azaltabilir. Kadınlarda LH salgılanmasını azaltabilir ve anovulatuvar sikluslara neden olabilir. Esrar ve THC'nin **güvenlilik indeksi** çok geniştir; akut intoksikasyon sonucu ölüm nadir görülen bir durumdur. Oral LD50 değeri erkek sıçanlarda, dişilerden daha yukarı olmak üzere ortalama 800 mg/kg'ın üstünde bulunmuştur.

THC, nöronlarda ve diğer hücrelerde **kanabinoid reseptörlerini** aktive ederek etki yapar. Bu reseptörlerin iki tipi belirlenmiştir. Bunlar, santral sinir sisteminde (neokorteks, hipokampus, limbik sistem, striatum, substantia nigra, serebellum ve omurilikte), ve periferde otonomik sinir sisteminde bulunan CB_1 tipi ve santral sinir sistemi dışında dağılım gösteren lenfoid dokular dahil immün sistem hücrelerinde bulunan CB_2 tipi reseptörlerdir. Bunların her ikisi de yedi transmembranal segmentli ve G proteinleri ile kenetlenen reseptörlerdir. Bu reseptörler klonlanmış, transdükleme sistemleri aydınlatılmış ve diğer moleküler biyolojik özellikleri açıklanmıştır. Bu reseptörler dışında **vaniloid tipi reseptörler** de endokanabinoid etkisine aracılık eder. CB_1 reseptörü sinir sisteminde nörotransmiter salıverilmesinin presinaptik modülasyonunda rol oynar. CB_2 reseptörler ise immün sistem hücrelerinde sitokinlerin salıverilmesini modüle ederler. Bu reseptörlerin **endojen veya doğal ligandı, endokanabinoidler** adı verilen **anandamid (araşidonil etanolamid), 2-araşidonoyl gliserol ve 2-araşidonil gliseril eter** beyinden izole edilmiştir. Endokanabinoidlerin nöron membranında meydana gelen transportunda rol oynayan anandamid transportörlerinin varlığı gösterilmiştir. Endokanabinoidler yağ asid amidi hidrolazı (FAAH) ile hidroliz edilerek yıkılır. Endokanabinoid farmakolojisi, son yıllarda önemli bir araştırma alanı olmuştur. THC ve esrarın psikotrop ve nörolojik etkilerine ve olasılıkla gastrointestinal etkilerine nöronal CB_1 tipi reseptörler aracılık eder.

CB_1 reseptör antagonisti bir ilaç olan rimonabant esrar bağımlılarını ("esrarkeşleri") esrardan vaz geçirmek için denenmiştir. Ayrıca alkol ve nikotinin pekiştirici ("keyif verici") etkisine kısmen bu maddelerin beyinde endokanabinoidleri salıvermeleri aracılık ettiği için rimonabant, alkol ve sigara bağımlılarının tedavisi içinde araştırılmıştır. Ancak yan tesirleri nedeniyle ilaç olarak onaylanmamıştır.

THC **fazla lipofilik** bir maddedir. Karaciğerde önemli ölçüde metabolize edildiğinden ağız yolundan alınan **THC'nin biyoyararlanımı**, kullanılan taşıyıcıya göre değişmek üzere %4 ile %12 arasında değişir. Esrar sigarası içenlerde, THC'nin pirolizle yıkılması nedeniyle biyoyararlanım %50'nin altındadır. %2 THC içeren esrardan yapılmış 1 g'lık bir sigara içildiğinde sistemik dolaşıma, içme tekniğine göre değişmek üzere, 0.4-10 mg kadar THC geçtiği kestirilmiştir. THC karaciğerde, kendisine göre daha aktif bir madde olan **11-hidroksi-THC**'ye ve bazı inaktif metabolitlere dönüşür. Metabolitleri idrarla ve kısmen safra içinde itrah edilir. Tek dozdan sonra oluşan doruk plazma konsantrasyonu, beyinden periferik yağ dokusuna doğru olan **redistribüsyon olayı** (bkz.4. Konu) nedeniyle hızlı düşer. Karaciğerdeki metabolik eliminasyona bağlı düşme yavaş olur. THC'nin plazmada **eliminasyon yarılanma ömrü** 30 saat kadardır. THC yağ dokusunda önemli ölçüde toplanır ve tek dozdan sonra metabolitlerin itrahı bir hafta kadar sürer. THC beyinde limbik sistemde de toplanır. Metabolize edilmemiş THC, yağ dokusunda uzun süre kalır; tek doz esrar alanlarda yağ dokusundan tamamiyle uzaklaştırılması 30 güne kadar uzayabilir ve dokudaki yarılanma ömrü yaklaşık 7 gün olarak bulunmuştur. Enterohepatik dolanıma önemli ölçüde girmesi de THC'nin vücutta kalış süresini uzatır.

Esrar **ağız yolundan veya sigara içinde inhalasyon** suretiyle alınır. Ağız yolundan, absorpsiyonu yavaş olduğu için etkisi geç başlar, 3-4 saatte doruk dereceye erişir ve 6-8 saat kadar sürer. İnhalasyonla alındığında etkisi hemen başlar, sigaranın bitiminden yaklaşık 20 dakika sonra etki şiddeti maksimuma erişir ve genellikle 3 saat içinde ortadan kalkar. Ortalama büyüklükte bir esrar sigarasında yaklaşık 5-20 mg THC olduğu kestirilmiştir; içilirken bunun yaklaşık %50'si akciğer alveollerine ulaşabilir ve oradan absorbe edilir.

THC antiemetik etkisi, göz-içi basıncını düşürmesi, analjezi yapması, bronkodilatör etkisi, antikonvülsan etkisi, kas gevşetici etkisi ve hipotansif etkisi nedeniyle, bu etkilere uyan çeşitli klinik durumlarda terapötik ilaç olarak denenmektedir; ancak psikotrop ve/veya kardiyovasküler yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle ilaç olarak geliştirilme şansı kısıtlıdır. Sentetik THC (**dronabinol**) ve sentetik bir kanabinoid olan **nabilon** kanserli hastalarda antineoplastik ilaçların yaptığı ve klasik antiemetik ilaçlarla durdurulamayan refrakter kusmaların tedavisi için bazı ülkelerde hastanelerde kullanılmak üzere onaylanmış ve pazarlanmıştır. Diğer sentetik kanabinoidler olan THC analoğu BRL-4664 maddesi ve levonantradol da aynı indikasyonlarda etkilidir; sonuncu ilaç postoperatif ağrıya ve kanser ağrısına karşı güçlü analjezik etkinlik gösterir. Dronabinol ve doğal bir kanabinoid olan kanabidiol katılarak takviye edimiş bir Cannabis ekstresinin oromukozal sprey preparatı multipl skleroz hastalarındaki orta şiddette veya ağır çizgili kas spastisitesinin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Dronabinol içeren oral kapsüller AİDS hastalarında aşırı kilo kaybına yol açan ağır iştahsızlığın tedavisi için ABD'de ilaç olarak onaylanmıştır. Bütün bu kanabinoid ilaçlar diğer birçok yan tesirden başka sık olarak somnolens (olguların %90'a varan bir bölümünde) ve disfori (olguların yaklaşık 1/3'ünde) oluştururlar.

Esrar bağımlılığının **başlıca özellikleri** şunlardır:

(i) Değişik derecede **psişik bağımlılık** gelişir. Bu bazen hafif derecede olur.

(ii) Hafif-orta derecede fiziksel bağımlılık yapar. Kullanım süresinin artması ile fiziksel bağımlılığın şiddeti artabilir. Deney hayvanlarında ve insanda yüksek dozda **THC vermek suretiyle** fiziksel bağımlılık ve yoksunluk

belirtileri oluşturulmuştur. Şöyle ki yüksek doz THC'nin uzun süre (birkaç hafta veya daha uzun) verildiği kişilerde bu maddenin birden kesilmesinin, birkaç saat içinde başlayan yoksunluk sendromuna neden olduğu bildirilmiştir. Bunun başlıca belirtileri irritabilite, uykusuzluk, huzursuzluk ve sinirlilik olmuştur. Kesilmeden 24 saat sonra belirtiler şiddetlenmiş, denekler sıcak basması, vücut temperatüründe artma, terleme, burun akması, tremorlar, feçeste gevşeklik ve hıçkırıktan şikayet etmişlerdir. Kesilmeden 96 saat sonra yoksunluk belirtileri hemen hemen tamamiyle kaybolmuştur. Bazı deneklerde haftalarca süren uyku bozukluğu olmuştur. THC, REM uykusunu azaltır; yoksunluk sırasında REM uykusunda belirgin derecede "rebound" artma olur ve uyku bozukluğu bununla ilişkilidir. **Kendi inisiyatifiyle (spontan olarak) kullanan** kişilerde ise esrarın fiziksel bağımlılık geliştirmesi tartışma konusudur. Güçlü esrar preparatlarını sık olarak uzun süre kullananlarda fiziksel bağımlılık oluşabilir. Uzun süre ve fazla miktarda esrar kullananlarda **kesilme**, huzursuzluk, irritabilite, uyku bozukluğu, anoreksi, terleme, tremor ve gastrointestinal bozukluğa neden olabilir.

(iii) Esrara **tolerans** gelişmesi de hafiftir. Ancak düzenli bir şekilde ve fazla miktarda kullananlarda tolerans gelişmesi belirgin derecede olabilir; ayrıca, THC vermek suretiyle deneysel olarak bu maddenin psikotrop ve otonomik etkilerinin çoğuna (kognitif ve motor fonksiyonlarda yaptığı bozukluklar, psikomotor testlerdeki performansta yaptığı azalma ve taşikardi gibi) karşı **tolerans** geliştiği gösterilmiştir. Buna karşılık öforijenik etkisine karşı tolerans gelişmez. Tolerans gelişmesi beyinde meydana gelen nöroadaptif düzenlemelere bağlıdır. Deney hayvanlarında, THC ile alkol veya opioidler arasında bir dereceye kadar çapraz-tolerans gelişmesi gösterilmiştir.Taşikardi yapıcı etkisine ve deney hayvanlarında yaptığı hipotermiye karşı çabuk tolerans gelişir.

(iv) Esrarın **kişisel ve sosyal zararının**, alkolunkinden fazla olup olmadığı tartışma konusudur. Sigara şeklinde alanlarda, sigara tiryakilerinde solunum yollarında meydana gelenlere benzeyen organik bozukluklar görülür. Esrar etkisi altında otomobil kullanmak tehlikelidir. Yetenekli ve gayretli gençlerin esrarı sık olarak kullanmaya başladıktan ve günlük dozu artırdıktan sonra "motivasyonsuz durum"a düştükleri; bu sendromun sonucu olarak apati oluştuğu, dikkatin, usavurmanın ve inisiyatifin azaldığı ve okul öğrencilerinin akademik performanslarının düştüğü saptanmıştır. Bazı kimselerde orta dozda esrar ve THC ile bile anksiyete, panik reaksiyonu ve şizofreniform, manik ya da konfüzyonel **psikozlar** gibi durumların geçici olarak meydana geldiği bildirilmiştir. **Toksik deliryum** yapabilir. Bazı kişilik karakteristikleri ve çevresel stres, bu tür reaksiyonlara predispozisyon yaratır; ancak bunlar psikiyatrik bir öyküsü olmayanlarda da ortaya çıkabilir. Esrarın, nöroleptik ilaçlarla kontrol altına alınmış şizofrenililerde, bu ilaçların terapötik etkinliğini azalttığı görülmüştür. Uzun süre THC uygulanmasının sıçanlarda ve maymunlarda hipokampus nöronlarında sürekli ultrastrüktürel ve fonksiyonel bozukluklar ve EEG'de sürekli bozukluklar yaptığı bildirilmiştir; fakat uzun süre esrar kullanmanın insanlarda beyin zedelenmesi ve atrofisi yaptığı genellikle kabul edilmez; bilgisayarlı tomografi, EEG ve beyin kan akımı ölçümleri ile beyinde atrofi yaptığı gösterilememiştir. İnsanda teratojenik etkisi tartışmalıdır ve teratojenik etkisini gösteren kesin bir kanıt yoktur.

THC ve diğer kanabinoidlerin deney hayvanlarında ve in vitro testlerde **immünosüpresif** etki yaptığı ve hücresel ve hümoral immün yanıtları inhibe ettiği bulunmuştur. THC verilen farelerin gram-negatif bakteri infeksiyonuna yatkınlığı artar. Ancak esrar kullanan insanların infeksiyona yatkınlığının arttığı gösterilmemiştir. İmmün sistem hücrelerinde CB_2 tipi kanabinoid reseptörler bulunmakta ise de immün fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan endojen kanabinoid sistemin vücutta varlığı halen gösterilmemiştir.

Uzun süre THC verilen sıçanlarda, yukarıda belirtilen nöronal bozukluklardan başka, normal yaşlanma sırasında görülenlere benzer şekilde beynin hipokampus bölgesinde nöron kaybı olduğu ve glia hücrelerinin etkinliğinin değiştiği bulunmuştur. Nöron kaybının direkt etkiye ve/veya ACTH/glukokortikoid hormon düzeyindeki yükselmeye bağlı olduğu hipotez olarak ileri sürülmüştür.

8. Halüsinojen (LSD) Tipi Bağımlılık:

Halüsinojen maddeler genellikle ilaç olarak kullanılmazlar. Gerçekte bir psikoz hali oluştururlar; halüsinasyon bu durumun sadece bir belirtisidir. Bu nedenle bunlara **psikotomimetik** (psikozu taklid eden) **maddeler** adı da verilir. Bağımlılık oluşturan halüsinojenler, yapıları ve farmakolojik etki kalıpları bakımından farklı, heterojen bir grup teşkil ederler. Bu gruba giren **başlıca ilaç türleri** şunlardır: (i) **LSD:** Ergot alkaloidlerinden elde edilen lizerjik asidin dietilamid türevi olan yarı-sentetik bir maddedir. (ii) **Meskalin ve benzeri feniletilaminler:** Meskalin, Meksika ve çevresinde yetişen bir kaktüs türünden elde edilen bir alkaloiddir. STP (dimetoksimetamfetamin), **metilendioksimetamfetamin (MDMA, Ecstasy)** ve MDA (metilendioksiamfetamin), meskaline benzer yapıda sentetik halüsinojenlerdir. MDMA, özellikle gençler tarafından dans partilerinde öforik ve enerjiyi artırıcı etkileri ve diğer kişilere karşı yakınlık duyumsamayı artırması nedeniyle sık kullanılan nörotoksik bir maddedir. Deney hayvanlarında ve insanlarda serotonerjik aksonları kısmen yok ettiği saptanmıştır. Bir kezde 60-120 mg alınır. Bu maddenin hoşa giden etkilerine karşı çabuk tolerans oluştuğu için ya 1-2 haftada bir kullanılır ya da birkaç gün giderek artan dozlarda kullanılır. Kalıcı etkileri ve bazen malign hipertermiye bağlı ölüme neden olmasından dolayı tehlikeli bir maddedir. (iii) **Psilosibin, psilosin ve diğer indoletilaminler:** İlk iki madde Psylocybe türü şapkalı mantarlarda bulunan alkaloidlerdir. Bu maddelerin alınması ve bunları içeren mantarların yenilmesi halüsinasyonların eşlik ettiği bir sendroma neden olur. DMT (dimetiltriptamin) ve DET (dietiltriptamin), sentetik hallüsinojen indoletilaminlerdir. (iv) **Fensiklidin:** Arilsikloheksilamin türevi sentetik bir maddedir. Ufak dozda, sarhoşluğa benzeyen bir durum oluşturur; analjezik ve yüksek dozda genel anestezik etkisi vardır. Duyusal izolasyona neden olur. SSS'de NMDA tipi glutamerjik reseptörleri bloke eder. Sempatomimetik etkinliği de vardır. Kullananlarda akut şizofreni epizodlarına benzeyen belirtiler ve kontrolu güç şiddet davranışı oluşturabilir. Halüsinojeniktir. Oral, intranazal veya i.v. alınır. (v) **Skopolamin, biperiden, benzheksol (triheksifenidil), benztropin ve diğer santral antikolinerjik ilaçlar ve Datura stramonium yaprağı:** SSS'ne girebilen tersiyer amin

yapısındaki bu antikolinerjik ilaçlar ve adıgeçen bitkisel ürün içindeki maddeler beyin muskarinik reseptörlerini bloke ederek psikotrop etki yaparlar. Bunların yaptığı bağımlılığa ileride ayrıca değinilmiştir.

LSD bağımlılığı: LSD ve benzeri halüsinojen maddelerin yaptığı bağımlılığın **özellikleri** şunlardır: **(i)** Genellikle hafif veya orta derecede olmak üzere, değişik derecede psişik bağımlılık gelişir. Nadiren kuvvetli derecede olur. **(ii)** LSD'ye karşı çabuk (bir veya bir kaç gün içinde) ve genellikle ileri derecede tolerans gelişir; bundan dolayı ilacın periyodik olarak arada sırada kullanılması gerekir. **(iii)** Kısa veya orta süreli kullanımda fiziksel bağımlılık oluşmaz. Çok uzun süre kullananlarda fiziksel bağımlılık oluşturup oluşturmadığı tartışmalıdır.

Halüsinojen maddelerden bağımlılık yapma yönünden en fazla inceleneni **LSD**'dir. Bu madde aynı zamanda grubun en güçlü üyesidir; 100-250 μg dozunda ağızdan alındığında vizüel halüsinasyonlar, zaman algısının bozulması, görme bulanıklığı, usa vurma ve düşünme güçlüğü, bellek bozukluğu ve bazen akut panik reaksiyonu gibi psişik belirtiler ve sempatik hiperraktivite belirtilerinin eşlik ettiği bir sendrom oluşturur. LSD ve fensiklidin ve daha sonra ortaya çıkan MDMA bu grup ilaçların bağımlılar tarafından en fazla kullanılanlarıdır.

LSD'nin etkisi geçtikten sonra birkaç hafta içinde, ilaç alınmadığı halde, LSD etkisi altında daha önce meydana gelmiş olan akut ruhsal bozukluklar kendiliğinden kısa bir süre için ortaya çıkabilirler (**flashback**).

Fensiklidin bağımlılığı: Fensiklidin, yapıca ve farmakolojisi yönünden, disosiyatif tipte genel anestezi yapan ketamin adlı ilaca benzer (bkz. 55. Konu). 1950'lerde genel anestezik olarak geliştirilmiştir; fakat postoperatif psikotomimetik yan tesirleri fazla olduğu için kullanılmasından vazgeçilmiştir. Sonra sokak ilacı olarak kötüye kullanılmaya başlanmıştır. İlk zamanlar ağızdan kullanılmış, fakat çekici bulunmamıştır; daha sonra sigara içinde inhalasyonla alınması veya buruna enfiye şeklinde çekilmesi, daha fazla keyif artması yaptığı için bazı Batı ülkelerinde kötüye kullanımı yaygınlaşmıştır; sentezinin kolaylığı da bunda rol oynamıştır. SSS'deki etkileri karmaşıktır. Halüsinojenik etkisi vücudun görüntüsünün bozulması ve propriyoseptif bozukluklar şeklinde olur. LSD halüsinasyonlarından farklıdır. Ayrıca, halüsinasyonlara düşünce bozukluğu da eşlik eder. SSS'de ufak dozda eksitasyon ve yüksek dozda depresyon ve sistemik lokal anestezik etki (buna bağlı olarak vücudun periferinin duyumsanmasında bozukluk) yapar. Diğer halüsinojenlerden farklı olarak kendine-verme testlerinde maymunlar tarafından kullanılır; onlarda pozitif pekiştiri yapar. Fensiklidin, agresif ve kriminel davranış ve amnezi oluşturabilir. Ufak dozlarda yürüme ve konuşmada alkol sarhoşluğunu taklit eden bozukluklar yapar. Katatonik kas rijiditesi, nistagmus, boşa bakma, hipersalivasyon, terleme ve taşikardi gibi motor ve otonomik bozukluklar oluşturabilir.

Fensiklidinin akut ve kronik psikotoksik sendrom oluşturduğundan kişi ve çevreye zararı fazladır.

Antikolinerjik ilaç bağımlılığı: Parkinson hastalığının tedavisinde veya nöroleptiklerle tedavi edilen hastalarda onların ekstrapiramidal yan tesirini önlemede kullanılan santral etkili antikolinerjik ilaçlar (bkz. 69. Konu), bu hastalar tarafından veya bunların kullanılmasını gerektiren bir hastalığı olmayan kişiler tarafından keyif verici olarak kötüye kullanılabilirler ve bağımlılık oluşturabilirler. Bunları kötüye kullanan kişiler, doza-bağımlı olarak oluşan **iki psikolojik durum**dan birine ulaşmak isterler: (i) fazla yüksek olmayan dozlarda (örneğin 10-15 mg triheksifenidil ile) oluşan öfori, depresyonun giderilmesi, enerjinin artırılması ve sosyal etkileşmenin stimüle edilmesi durumu, (ii) toksik dozlarda oluşturdukları halüsinasyon, dezoriyantasyon ve yakın belleğin bozulmasının ve paranoid davranışın eşlik ettiği psikotoksik durum. Söz konusu ilaçlardan en fazla kötüye kullanıldığı bildirilenler fazladan aza doğru: **triheksifenidil, orfenadrin, biperiden, prosiklidin ve benztropin**dir. Türkiyede tıbbi amaçla en fazla kullanılan ve en fazla kötüye kullanılan **biperiden**'dir. Triheksifenidil ve biperiden stimülan ve enerji artırıcı etkinin eşlik ettiği bir öfori hali yaptığı halde, benztropin hafif sedatif etkinin eşlik ettiği bir öfori hali yapar. Bu ilaçları nöroleptiklerle birlikte kullanan **şizofrenili hastalar,** onların nöroleptiklere bağlı disforiyi giderici etkisini farkedip kötüye kullanabilirler. Öfori yapıcı etkilerine karşı **tolerans** geliştiği için kişi giderek dozu artırabilir. Uzun süre kötüye kullananlarda hafif fiziksel bağımlılık oluşabilir ve ilacın birden kesilmesi, anksiyete, depresyon, motor ajitasyon, konfüzyon, bulanık görme, halüsinasyon ve fiziksel yakınmalarla kendini gösteren yoksunluk sendromuna yol açabilir. Bu belirtilerin bir kısmının kolinerjik rebound olayına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Nöroleptiklerle birlikte antikolinerjik ilaç alan bağımlılardan bu ilaçların kesilmesi sonucu oluşan yoksunluk sendromunda huzursuzluk ve akatisia da ortaya çıkar. İlginç olarak, depresyon tedavisinde sık kullanılan **trisiklik antidepresanların** belirgin antikolinerjik etkinliği vardır ve uzun süre (aylarca veya yıllarca) yüksek dozda alındıklarında santral antikolinerjik etkilerine karşı tolerans oluşabilir ve fiziksel bağımlılık yapabilirler. Bu durumda ilacın birden kesilmesi şiddetli kas ağrılarının, üşüme ve titreme ve nezlenin eşlik ettiği bir sendroma yol açar. Ancak, trisiklik antidepresanların kötüye kullanılma ve bağımlılık yapma potansiyeli, santral antikolinerjik olarak kullanılan yukarıdaki ilaçlara göre düşüktür.

9. Khat Tipi Bağımlılık:

Khat, Yemen ve Doğu Afrika'nın yüksek bölgelerinde tarımı yapılan *Catha edulis* bitkisine, bu bölgelerin halkınca verilen addır. Bu bitkinin uç kısmındaki körpe yaprak ve filiz kısmı taze olarak çiğnenmek suretiyle kullanılabilir. Bu kısımlar genellikle sabah koparılır ve aynı gün tüketilir. Bağımlılık oluşturur. Taze yaprak halindeki khat'ın içindeki ana aktif maddenin (-) **α-aminopropiofenon** (diğer adıyla **katinon**) olduğu saptanmıştır. Bu madde stabil değildir ve kısa zamanda başka maddelere dönüşür. Etkileri kalitatif yönden amfetamininkilere benzer; yapıca da amfetamine yakındır. Ancak amfetaminlere kıyasla hafif psikostimülan etki yapar. Öfori ve hiperaktiviteye neden olur, konuşma arzusunu artırır (logore). Çiğnenen yaprak içinden absorbe edilen miktar, amfetaminleri alanlardaki durumun aksine psikotik etkiler oluşturmaya yeterli değildir.

Khat tipi bağımlılığın **özellikleri** şunlardır: **(i)** Orta derecede psişik bağımlılık oluşması, **(ii)** Fiziksel bağımlılık ve tolerans gelişmemesi.

10. Uçucu Solvent Tipi Bağımlılık:

Sıvı genel anesteziklerin (eter ve kloroform gibi), benzin ve benzol'ün, toluen gibi zamk sıvağlarının, boyacıların kullandığı tiner'in*, karbon tetraklorür, benzin, çakmak benzini, LPG ve benzeri uçucu solventlerin veya yakıtların bilinci kaybettirmeyen miktarlarda inhalasyonu, **alkol sarhoşluğuna benzeyen** bir öfori ve gevşeme hali oluşturabilir. Bu maddelere karşı bağımlılık ve tolerans gelişebilir. Bunlardan bazıları ile alkol arasında çapraz-tolerans söz konusudur. Sıvağı organik solvent olan zamklar kolayca temin edilebildiklerinden, bağımlılar genellikle zamk koklayarak keyiflenirler. Bu maddeler ucuz ve temini kolay oldukları için bu tür kötüye kullanım sokak çocuklarında ve gelir düzeyi düşük gençlerde görece yaygındır.

Son zamanlarda bazı kişilerde belirgin fiziksel bağımlılık oluştuğu ve ilacın kesilmesi sonucu, alkol yoksunluğundaki delirium tremens'e benzeyen belirtiler meydana geldiği ve uçucu solvent tipi bağımlılığın halk sağlığı bakımından önemli bir bağımlılık tipi olduğu bildirilmiştir.

Organik solventler toksik maddelerdir. Bunları kronik olarak koklayanlarda psikotoksik ve organik toksik etkiler ortaya çıkabilir. Bilinç kaybı ve ölüm olabilir. Ölüm nedeni genellikle solunum depresyonu ve solventin myokardı sempatik uyaranlara duyarlı kılması sonucu oluşan ventriküler aritmilerdir. Plastik torba içine solventi koyup koklamak sık kullanılan bir uygulama şeklidir ve boğulmaya neden olabilir. 1971-81 yılları arasında İngiltere'de uçucu solvent tipi bağımlılığa bağlı 140 ölüm olgusu bildirilmiştir. 1981-85 yılları arasında bu sayı 385'e yükselmiştir. Benzin, içindeki uçucu tetraetil kurşundan dolayı mani, halüsinasyonlar ve korku ile karakterize kısa süreli bir psikoz oluşturabilir; kurşunsuz olan jet benzinine uzun süre maruz kalanlarda ruhsal depresyon ve nöroz oluştuğu bildirilmiştir. Uzun süre toluen koklama, serebeller ataksi yapabilir. Benzole uzun süre maruz kalma, agranülositoz ve lösemi yapabilir; bu nedenle zamklarda solvent olarak kullanılması yasaklanmıştır; ancak onun yerine kullanılan ticari kalite toluen az da olsa benzol içerir.

MADDE BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİ

Madde bağımlılığının rasyonel ve kesin bir tedavisi mevcut değildir. Tedavinin, bağımlı olduktan sonra, irade gücü veya ilaçlar yardımı ile tekrar kişilerin eski haline dönebileceği şeklinde ifade edilmesi hatalı ve yeni bağımlılar oluşmasını teşvik edicidir. Tedaviden anlaşılan özel merkezlerde gerçekleştirilebilen ve deneyimli bir uzman kadrosu gerektiren çok yönlü bir çaba olmalıdır. Bu çalışmalar sonucu tedavi edilen ve tekrar topluma dönen olgularda nüks oranı da oldukça yüksektir.

Tedavide yapılan esas olarak hastanın toplumdan izole edilmesi, detoksifikasyon dönemi yapılması (kullanılan maddeyi tamamen keserek yerine daha düşük fiziksel bağımlılık oluşturan bir madde vererek veya yoksunluk sendromunun hafif geçmesini temin edecek ilaçlar vererek organizmadan maddenin tamamen uzaklaştırılması süreci) ve rehabilitasyondur. Rehabilitasyon dönemi madde kullanımına neden teşkil edebilecek psikolojik ve sosyal problemlerin çözülmesine yönelik bir dönemdir. Detoksifikasyon döneminde kullanılan ilaçlar arasında opioid bağımlılarında metadon ve buprenorfin en çok tercih edilen ilaçlardır. Buprenorfin metadona göre detoksifikasyonda daha etkili olmakla beraber metadon kadar tercih edilmemektedir. Bu ilaçlar morfin ve heroin gibi maddeler ile çapraz bağımlılık gösterirler ancak daha uzun etki sürelidirler ve daha düşük şiddette fiziksel bağımlılık oluştururlar. Opioid bağımlılarında naltrekson gibi opioid antagonistleri de bu dönemde opioid özlemini gidermek için kullanılabilir. Ancak naltreksonun yoksunluk sendromunu hafifletici veya önleyici yardımcı ilaçlar ile birlikte verilmesi gereklidir. Tek başına verildiğinde yoksunluk sendromunu daha da şiddetlendirebilir. Buprenorfin ve naloksonun sabit kombinasyon preparatı da sublingual tablet olarak alınarak opioid bağımlılığının tedavisinde kullanılır. Bu preparat Türkiye'de de pazarlanmıştır.

Alkol bağımlılarında da yine aralarındaki çapraz bağımlılıktan yararlanılarak benzodiazepinler ile detoksifikasyon yapılabilir. İlaçların dozları gelişen fiziksel bağımlılığın derecesine (bağımlılık yapıcı maddeyi kullanım süresi ile yakından ilişkilidir) ve kişiye göre ayarlanmalıdır. Alkol bağımlılarında disulfiram (antabus) gibi alkolün metabolizmasını inhibe ederek kişi alkol aldığında asetaldehidin tiksindirici ve istenmeyen etkilerinin tetiklenmesi, hekim kontrolü dışında kullanılması tehlikeli olabilecek bir yöntemdir. Haloperidol, fenazepam ve lityum hidroksibutirat üçlü kombinasyonunun deney hayvanlarında alkol tercihi ve tüketimini büyük ölçüde azaltmasından hareketle bazı ülkelerde bu tip üçlü kombinasyonun tedavideki etkinliği araştırılmaktadır.

Son zamanlarda alkol bağımlılığının tedavisinde yeni bir ilaç olan akamprosat (kalsiyum asetilhomotaurinat) ile başarılı sonuçlar elde edildiğine ilişkin yayınlar yapılmıştır. Akamprosat 1990 yılından bu yana özellikle Avrupa'da alkol bağımlılığının tedavisinde denenen ve kullanılan bir ilaçtır. Ülkemizde pazarlanmamaktadır. Beyinde GABA benzeri etkiler oluşturduğu ve glutamaterjik sistemde özellikle NMDA aracılı stimülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmaların sonuçları akomprosatın alkoliklerde özellikle alkolü şiddetle arzulamayı (craving) ve alkol bırakma sonrası nüksleri (relaps) ciddi yan etkiler oluşturmaksızın azalttığına işaret etmektedir.

Madde bağımlılığı tedavisinde izlenebilecek stratejilerden biri de fiziksel bağımlılık gelişen vakalarda semptomatik tedavi ile yoksunluk sendromu belirtilerini ortadan kaldırmak veya yoksunluk sendromunun şiddetini azaltmaktır. Klonidin gibi α_2-adrenerjik reseptör agonitleri, anksiyolitikler ve bazı antikonvulsanlar bu amaçla kullanılmaktadır. Serotonerjik sistem üzerine etkili bazı antidepresanların da gerek deney hayvanlarında gerekse insanlarda alkol yoksunluğunun özellikle anksiyete ve benzeri belirtilerini hafiflettiğine işaret eden makaleler yayınlanmıştır.

Kokain ve amfetamin gibi stimulan bağımlılarının tedavisi daha güçtür. Bu tip bağımlılarda izlenebilecek standart bir yol olmamakla beraber, bazı kaynaklarda bromokriptin ve amantadin gibi dopaminerjik agonistler önerilmektedir. Buradaki strateji dopaminerjik agonistlerin

* Tiner (thinner) %90 toluen, % 9 etilasetat ve % 1'den az benzol içeren bir solvent karışımıdır.

kokain veya amfetamine karşı şiddetli özlemi azaltıcı etkilerinden yararlanmaktır. Desipramin gibi antidepresanlar da stimulan yoksunluğu esnasında gelişen depresyonun ve ilaç özleminin giderilmesinde etkili olabilmektedir. Bromokriptinin alkol özlemini ve tüketimini azalttığı ve bazı alkol yoksunluk sendromu belirtilerine iyi geldiğine işaret eden yayınlar da yapılmıştır. Kokain bağımlılığının tedavisinde aşı çalışmaları Faz II aşamasına kadar gelmiştir.

Sentetik bir morfinan türevi ve bağımlılık yapma potansiyeli oldukça düşük olan dekstrometorfanın da eroin bağımlılığının tedavisinde etkili olabileceğini ileri süren yayınlar yapılmıştır. Bununla beraber dekstrometorfanın bağımlılık tedavisinde kullanımı fazla yaygın değildir.

NMDA reseptör antagonistleri, Ca^{2+} kanal blokörleri, nitrik oksid sentaz inhibitörleri ve agmatin gibi imidazolin/2 reseptör agonistleri bağımlılık tedavisinde umut veren ve halen üzerinde deneysel çalışmalar yürütülen potansiyel ilaç gruplarıdır.

İLAÇLARIN BAĞIMLILIK YAPMA POTANSİYELİNİN SAPTANMASI

Psikotrop etkili yeni bir ilacın genel kullanılışa sunulduğunda insanda bağımlılık yapıp yapmayacağı klinik-öncesi ve klinik deneme dönemlerinde çeşitli yöntemlerle belirlenebilir.

1. Deney hayvan modellerinde ilacın pekiştiri yapma özelliğinin bulunup bulunmadığının araştırılması

Psikoaktif bir ilaç deney hayvanlarına "ikram" edildiğinde, diğer bir ilaca veya inert bir maddeye (fizyolojik salin gibi) göre tercihan alınıyorsa, bu, psikoaktif ilacın pozitif pekiştiri yaptığını gösterir. Deney hayvanlarında **pozitif pekiştirici** yapma özelliğine sahip olan ilaçların insanda kullanıldığı zaman bağımlılık yapma olasılığı yüksektir. Bu esasa dayanan testlerin, bağımlılık yapma potansiyelini önceden belirlemek bakımından öngörüsel değeri vardır. Sözkonusu deneylerde, deney hayvanının, ilacı genellikle injeksiyonluk solüsyon halinde ve i.v. yoldan kendi kendine vermesi sağlanır (kendi-verme, self-administration). Bunun için daha önceden hayvanın venasına kateter yerleştirilir. Böylece hayvanın, kafesi içinde serbestçe dolaşırken, kateter içinden ilaç solüsyonunu kendi inisiyatifiyle vermesini sağlayan ve esas itibariyle bir pedal, bir kumanda devresi, infüzyon pompası ve kayıt kısmından oluşan özel kafesler geliştirilmiştir. İlaç solüsyonunun, benzer bir şekilde ve belirli miktarda ağızdan alınmasını veya intragastrik olarak verilmesini sağlayan ilaç verme düzenekleri de yapılmıştır.

Deney hayvanlarında yeni bir ilacın pekiştirici özelliğinin bulunup bulunmadığını araştırmaya yönelik deneylerden önce, onun **diskriminatif stimulus** (ayırdettirici stimulus) yapma özelliğine sahip olup olmadığı araştırılır. Bu tür araştırmalar deney hayvanının bağımlılık yapıcı madde solüsyonunu, fizyolojik salin solüsyonunundan ayırt edip etmediğini ortaya koymaya yöneliktir. Eğer hayvan bu iki solüsyonu ayırt edebildiğini gösterirse ilaç diskriminatif stimulus yapma özelliğine sahiptir. Bundan sonra pekiştiri yapıp yapmadığı incelenir.

İlaç ayırt etme (diskriminasyon) testlerinde yöntemin esası deneklerin kafes içindeki iki adet pedal aracılığı ile yem alarak karnını doyurabildiği bir düzenekte sol veya sağ pedaldan yem alımı ile diskriminatif etkisi olan veya etkisiz olan (salin gibi) madde injeksiyonun örtüştürülmesidir. Bunun için deneklerde önce beslenme kısıtlanır. Daha sonra böyle bir kafese alınan denekler ilk iki gün üst üste 24 saat burada bırakılır pedala rastgele basarak yem almayı öğrenmeleri sağlanır. İlk eğitim döneminde sistem denek hangi pedala basarsa bassın yem alacak şekilde ayarlanır. Bu süreçte hiç pedala basmayan ve yem almayı öğrenemeyen denekler deney dışında bırakılır. Pedala basarak yem almayı öğrenen deneklere ise seanslar halinde salin veya diskriminatif özelliği olan madde injekte edilerek sistem bu injeksiyonlara göre farklı pedallar aracılığı ile beslenmenin sağlanabileceği şekilde ayarlanır. Örneğin, salin injekte edildiğinde denek sol pedala basarak, madde injekte edildiğinde ise sağ pedala basarak yem almayı öğrenir. Deneklerin tümü salin ve madde pedallarını tam olarak ayırt edecek şekilde eğitildikten sonra asıl deneye geçilir. Test esnasında yine başlangıçta olduğu gibi sistem hangi pedala basılırsa basılsın deneğin yem alabilmesine olanak verecek şekilde ayarlanır. Deneklere eğitildikleri maddeye benzer nitelikte diskriminatif stimulus oluşturup oluşturmadığı test edilecek ilaç injekte edilir. Eğer test edilen madde deney hayvanının eğitildiği madde ile benzer diskriminatif özelliğe sahip ise denek sağ pedala basarak yem alımına devam edecektir. Tersi durumda deney hayvanları sanki salin almış gibi sol pedala basarak yemlerini alacaktır. Bu şekilde bağımlılık yapan birçok maddeyi salinden ayırt edecek şekilde eğitilmiş deney hayvanlarında yeni geliştirilmekte olan bir ilacın bilinen bağımlılık yapan maddelere benzer diskriminatif stimulus oluşturup oluşturmadığı kolayca test edilebilir. Bağımlılık yapan bir maddeye benzer diskriminatif stimulus oluşturan bir molekülün o maddenin yaptığına benzer nitelikte bir bağımlılık yapma olasılığı oldukça yüksektir.

Pekiştirme özelliğinin saptanmasına yönelik denemeler esas olarak aşağıdaki şekillerde yapılır.

a) Devamlı kendine-verme (self-administration) testi: Deney hayvanlarının (tercihan maymun), birkaç haftalık bir süre boyunca istediği zaman ve istediği miktarda ilacı kendine i.v. veya ağızdan vermesi sağlanır. Günlük ilaç tüketiminde artma olup olmadığı incelenir. Morfin tipi bağımlılık yapması beklenen bir ilaç deneniyorsa, bu ilacı bir süre kendine veren hayvanda, nalokson injeksiyonu yapılarak yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkıp çıkmadığı da araştırılabilir.

b) Çapraz kendine-verme testi: Deney hayvanının fizyolojik salini ve denenecek ilaç solüsyonunu belirli bir süre münavebe ile kendi-vermesi sağlanır. Tüketilen günlük miktarlar karşılaştırılarak yeni ilacın pozitif pekiştiri yapıp yapmadığı anlaşılır.

c) İlaç seçimi yöntemi: İlacın pozitif pekiştirici etkisinin ölçülmesine olanak veren kantitatif bir deney yöntemidir. Bunun için Şekil 65.1'deki düzeneğin yan yana 2 pedal içeren değiştirilmiş şekli kullanılır. Bu yöntemde hayvanın venasına çift lumenli bir kateter yerleştirilir. Deney hayvanına iki ilaç sülüsyonu arasında tercih yapma

olanağı verilir. İlaç solüsyonlarından biri kateterin bir bölümünden diğeri ise öbür bölümünden vena içine sevk edilir. Önce deney hayvanına "nümune olarak" eşit süre ile yeni ilacın solüsyonu ve diğer bir ilacın solüsyonu (veya fizyolojik salin) verilir. Böylece deney hayvanına her iki maddenin farmakolojik etkisi tanıtılmış olur. Sonra deney hayvanının iki pedalden istediğine basması sağlanır. Bunlardan birine bastığı zaman denenecek ilaç solüsyonu vena içine belirli miktarda injekte edilmiş olur. Deney süresi içinde hangi pedale ne kadar kez bastığına bakılarak sonuca varılır. Her bir basış, etkin dozun tümünü değil sabit bir fraksiyonunu sağlar; yeterli bir "keyif verici" etki için pedale birçok kez basılması gerekir. Ayrıca, bu Konunun başlangıcında değinildiği gibi, basışları sabit bir oranda ödüllendirererek ilacın pozitif pekiştirici etkinliğinin derecesi de değerlendirilebilir (bkz. s. 829X).

d) Stimulus genelleştirme olayı üzerinden değerlendirme: Diskriminatif stimulus deneylerinde, belirli bir psikotrop ilacı fizyolojik salin solüsyonundan ayırt edecek şekilde "eğitilen" deney hayvanına (örneğin sıçana), aynı farmakolojik gruptan başka bir ilaç uygulanırsa, hayvan onu da ilk ilaç gibi algılayacak ve pedaller üzerinde buna uyan davranış şeklini gösterecektir; bu olaya *stimulus* genelleştirme ("stimulus generalization") adı verilir. Eğer ilk ilaç bağımlılık yapan bir ilaçsa, stimulus genelleştirmeye neden olan yani aynı şekilde algılanan ilaç da büyük olasılıkla (fakat her zaman değil), aynı tip bağımlılık yapan bir ilaç olacaktır.

e) İntrakranyal self-stimulasyonun fasilitasyonu: Buna Konunun başlangıcında değinilmiştir.

Pozitif pekiştirici özelliğin deney hayvanlarında ölçülmesine olanak veren **diğer yöntemler** de vardır.

2. Deney hayvanlarında ilaç ile yoksunluk sendromu oluşup oluşmadığının değerlendirilmesi:

Daha önce de belirtildiği gibi yoksunluk sendromu oluşumu bir maddeye fiziksel bağımlılık geliştiğinin en önemli göstergesidir. Bu nedenle deney hayvanlarına test edilecek maddelerin belirli sürelerle uygulanarak ani olarak kesildiklerinde yoksunluk sendromu oluşturup oluşturmadığı değerlendirilebilir. Alkol, morfin ve nikotin gibi maddelerin ani olarak kesilmelerini izleyen yoksunluk belirtileri özelikle rodentlerde çok iyi tanımlanmıştır. Test edilen maddenin ani olarak kesilmesi sonrası deney hayvanlarında tanımlanmış olan ajitasyon, tremor, ıslak köpek silkinmesi (wet dog shakes), artmış stereotipik davranışlar ve konvulsiyonlar gibi belirtiler ortaya çıkması ve test maddesi tekrar verilmeye başlandığında bu belirtilerin kaybolması fiziksel bağımlılık geliştiğini gösterir.

Fiziksel bağımlılık geliştirdiği bilinen maddeler kronik olarak verilerek fiziksel bağımlılık oluşturulmuş hayvan modellerinde test edilen maddenin yoksunluk belirtilerini gidermesi de test edilen madde ile fiziksel bağımlılık oluşturan madde arasında çapraz bağımlılık bulunabileceğini düşündürür.

3. Deney hayvanlarında ilacın lokomotor duyarlılaşma oluşturup oluşturmadığının değerlendirilmesi:

Alkol, nikotin, amfetamin ve kokain gibi maddeler rodentlerde aralıklı olarak ve yinelenen dozlarda verildiklerinde lokomotor aktivitede giderek artan ölçüde artışlar gözlenir. Duyarlılaşma olarak adlandırılan bu durum deney hayvanlarında gerek test edilmekte olan ilaç molekülünün lokomotor duyarlılaşma yapıp yapmadığının gerekse oluşan duyarlılaşmanın başka bağımlılık yapan maddelerle benzer olup olmadığının değerlendirilmesinde kullanılır. İkinci değerlendirme belli bir maddeye lokomotor duyarlılaşma sağlanan deney hayvanına test edilecek ilaç injeksiyonu (challenge) sonrası lokomotor aktivite artışının sürdürülüp sürdürülmediği esasına dayanır. Örneğin, nikotine lokomotor duyarlılaşma gelişmiş deney hayvanına test ilacı injekte edildiğinde lokomotor aktivite artışı devam ediyorsa test edilen ilaç ile nikotin arasında çapraz duyarlılaşmadan söz edilebilir.

4. İnsan üzerinde ilacın bağımlılık yapma potansiyelinin değerlendirilmesi: Başlıca değerlendirme yöntemleri aşağıda belirtilmiştir.

a) Yoksunluk sendromunu giderme testi: Fiziksel bağımlılık yaptığı bilinen, benzer bir ilaca bağımlı olan kimsede bu ilaç kesildiğinde ortaya çıkan yoksunluk belirtileri yeni ilaç tarafından kısmen veya tamamen ortadan kaldırılabiliyorsa, yeni ilacın fiziksel bağımlılık yapma özelliği vardır.

b) Eski bağımlılara değerlendirtme testi: Denenecek ilaca uyan tipten bir maddeye eskiden bağımlı olmuş, fakat halen bu maddeyi bırakmış gönüllülere denenecek ilaç uygun yollardan verilir ve onlardan ilacın bazı özelliklerini soru çizelgesi üzerinde değerlendirmeleri istenir. Bu değerlendirmeyi, ilave olarak, gönüllüyü izleyen bir personelin de yapması yoluna gidilebilir. Bu tip incelemeler plasebo ve bağımlılık yaptığı bilinen ilaçları da incelemeye sokmak suretiyle karşılaştırmalı olarak yapılır. Tek-kör veya, izleyen kişi de değerlendirme yapıyorsa, çift-kör teknik kullanılır. Bu denemelerde gönüllüden özellikle **aşağıdaki noktaları belirtmesi** istenir: (i) Gönüllü, aldığı maddenin bir ilaç olduğunu farkedebilmekte midir? Bu, ilacın diskriminatif stimulus oluşturup oluşturmadığını gösterir. (ii) Denenen ilaç gönüllünün duyumsadığı etkilerine göre eskiden kullanılan ilaca benzemekte midir? (iii) Gönüllü denenen ilacı almaktan hoşlanmakta mıdır?

c) Direkt test: Bağımlılık öyküsü olmayan "normal" gönüllülere belirli bir süre (morfin-tipi ilaçlarda 60 güne kadar), denenecek ilaç uygun bir yoldan verilir. Gönüllü usulüne göre izlenerek ilacın bağımlılık yapıp yapmadığı incelenir. Bu tür denemeler, bilinen ilaçlarda kullanılmak suretiyle karşılaştırmalı olarak yapılabilir. Etik yönden sorun oluşturan ve günümüzde kullanılması olanaksız olan bir yöntemdir.

d) Pazarlama-sonrası gözetim: Bütün yeni ilaçların preklinik ve klinik deneme dönemlerinde ortaya çıkmayan toksik tesirlerinin saptanması için mutad olarak yapılması gereken bir işlemdir. Türkiye'de bu tür çalışmaların altyapısını oluşturan farmakovijilans sistemi kurulmuştur ve Sağlık Bakanlığında bununan Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) tarafından yönetilmektedir.

66. Konu
NON – STEROİDAL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Mehmet Melli ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • Temel Etkileri ve Etki Mekanizmaları • Analjezik Etkileri • Antipiretik Etkileri • Antiinflamatuvar Etkileri • Sınıflandırma • 1. Salisilatlar. Aspirin ve Sodyum Salisilat • Salisilatların Özel ve Diğer Antiinflamatuvar İlaçlarla Ortak Yan Tesirleri • Salisilat Zehirlenmesi • Diflunisal • 2. Para-aminofenol Türevleri • Asetaminofen (Parasetamol) • 3. Pirazolon Türevi İlaçlar • Propifenazon ve aminopirin • Metamizol Sodyum (Dipiron) • 4. Propofenler (Fenilspropionik Asid Türevleri) • İbuprofen • Naproksen • Fenbufen • Tiaprofenik asid • Ketoprofen • Fenoprofen Kalsiyum • 5. Fenilasetik Asid Türevleri • Diklofenak Sodyum • Nabumeton • Fenklofenak • 6. İndolasetik Asid Türevleri • İndometasin • Tolmetin • Ketorolak trometamol • Sulindak• 7. Fenamik Asid Türevleri • Mefenamik asid • Flufenamik asid • Etofenamat • 8. Oksikamlar, ve Diğer İlaçlar • Piroksikam • Tenoksikam • Nimesulid • Diğerleri • COX–2 İnhibitörleri • COX-2'nin özgül inhibitörleri, selekoksib ve rofekoksib • COX-2'nin görece seçici inhibitörleri, etodolak, meloksikam • Romatoid Artrite Karşı Kullanılan Özel Antiinflamatuvar İlaçlar • Klorokin ve Hidroksiklorokin • Altın Bileşikleri • Penisilamin • Leflunomid • Anti–TNF_{α} antikor • Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar • Kolşisin • Allopurinol • Probenesid • Benzobromaron • Antiinflamatuvar Analjezikler • Antiinflamatuvar Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi • Ateşin Klinik Yönü ve Düşürülmesi • Antiinflamatuvar Analjeziklerle İlgili İlaç Etkileşmeleri • Müstahzar Örnekleri •

Opioid (narkotik) analjezikler dışında kalan analjeziklere bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşen bir adla **non–steroidal (steroid–olmayan) antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler)* veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler** denilir. Bu grup analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü **antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukortikoidler**inkine göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan, fakat antiinflamatuvar etkisi bulunmayan **narkotik analjezikler**inkine göre genellikle zayıftır. Ancak, ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıklarından ağrılı hastalıkların çoğunda tercihan kullanılırlar. Özellikle artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren durumlarda yararlıdırlar; bağımlılık yapmamaları, antiinflamatuvar etkilerinin bulunması ve terapötik etkilerine karşı tolerans oluşmaması bu grup ilaçların terapötik değerini artırır. Buna karşın bu grup ilaçların büyük çoğunluğu, grup etkisi olarak, gastrointestinal sistemde basit bir dispepsiden ölümle sonuçlanabilen mide perforasyonuna kadar çeşitli boyutlarda yan etkiler oluşturabilmektedirler.

NSAİİ'ler yüzeyel yapıların ağrılarında, özellikle ağrı hafif veya orta derecede ve künt nitelikte ise, yeterli bir analjezi yaparlar. Başağrısı, myalji, artralji, dişağrısı gibi genellikle lokal iltihabi reaksiyona bağlı olan ağrı çeşitlerinde kullanılırlar. Düz kaslı organlardan kaynak alan kolik biçimindeki veya infarktus ağrısı şeklindeki şiddetli ağrılarla kemik kırığı, yaralanma ve yanık gibi travmalara bağlı şiddetli ağrılarda ise genellikle narkotik analjezikleri tercih etmek gerekir.

Bu gruptaki ilaçların hepsinde analjezik etkiye ilave olarak **antipiretik etki** de bulunur. Bunlara **antipiretik–analjezik ilaçlar** adı da verilmiştir. Antiinflamatuvar (antiromatizmal) etkileri nedeniyle iltihabın 4 ana belirtisi olan ağrı, şişlik (ödem), kızarıklık ve sıcaklık artması gibi lokal olayları giderebilirler. NSAİİ'lerin pek çoğu, **sayılan üç tip etkinin tümünü yaparlar** yani hem analjezik, hem antipiretik ve hem de antiinflamatuvardırlar. Bazılarında sadece analjezik ve antipiretik etkiler vardır (parasetamol ve dipiron gibi). Konunun sonunda **romatoid artrite karşı kullanılan** yavaş etkili **antiinflamatuvar ilaçlara** ve **gut ilaçlarına** değinilmiştir.

TEMEL ETKİLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

ANALJEZİK ETKİLERİ

Antiinflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici etkileri büyük ölçüde, belki de bazı ilaçlar için tamamiyle, periferik etkilerine bağlıdır. Bunun en göze çarpıcı kanıtı hafif anestezi edilmiş köpeğin, diğer bir köpeğin (donörün) dolaşımından gelen kanla çapraz–perfüze edilen dalağında dalak arteri içine injekte edilen bradikinin gibi ağrı–yapıcı (aljezik) maddelerin başlattığı "ağrı reaksiyonu"nun, gene dalak arterine verilen (köpeğin SSS'ne gitmeyen) aspirin ve benzeri ilaçlarla ortadan kaldırılmasıdır. Ağrı–yapıcı kimyasal veya mekanik etkenlerin periferde prostaglandinlerin sentezini artırdığı ve periferik aferent sinir uçlarının ağrı uyarılarına karşı duyarlığını artırdıkları bilinmektedir; NSAİİ'lerin pek çoğunda bulunan ortak bir özellik, dokularda araşidonik asidden **prostaglandinlerin (PG'ler) ve diğer bazı eikozanoidlerin** oluşmasını katalize eden **siklooksijenaz (COX–1 ve COX–2) enzimlerini** inhibe etmeleridir (bkz. 89. Konu).

COX-1 ve COX-2 dışında, **COX-3** olarak isimlendirilen fakat aslında COX-1'in köpekte santral sinir sistemine özgül bir çeviri-sonrası kesip-yapıştırma ("splice") varyantı olan enzim, parasetamol, fenasetin, antipirin ve dipiron gibi analjezik/antipiretik ilaçlarla selektif olarak inhibe edilmektedir. Sözü edilen ilaçların periferde siklooksijenazı inhibe etmemesine karşın ağrı ve ateş üzerine etkili olmaları; COX-3'ün SSS'deki işlevleri ile ilgili olabilir.

Deney hayvanlarında ağrı meydana getirmek ve ilaçların analjezik etkilerini incelemek için çeşitli **testler** geliştirilmiştir; bunlar arasında en sık kullanılanlar sıçanın kuy-

* İngilizce "non-steroidal antiinflammatory drugs" (NSAİDs)'in karşılığıdır.

ruğuna radiant ısı ya da basınç şeklinde standardize edilmiş "ağrılı" (nosiseptif) stimulus uygulanması, farelerin sabit bir sıcaklığa kadar ısıtılmış metal yüzey üzerinde bırakılması ("hot plate" testi), kobayların kesici dişlerinin pulpasına yerleştirilen elektrodla elektriksel stimülasyon yapılması ve sıçanın ayak tabanına (pençesine) karagenin injekte edilmesidir. Son test (pençe testi), inflamatuvar reaksiyonun incelenmesine de olanak verir.

Yukarıda sayılan deneysel yöntemlerle sıçanlarda yapılan incelemeler, inflamatuvar reaksiyona bağlı ağrının, dokularda iki ayrı tipte ağrı mediyatörleri tarafından **duyusal sinir uçlarının (nosiseptörlerin)** sinerjistik bir şekilde stimüle edilmesine bağlı olduğunu göstermiştir. Dokuda oluşan **ağrı mediyatörlerinin** (daha iyi bir deyimle **nosiseptif inflamatuvar mediyatörlerin**) bir grubu, sinir ucunu doğrudan doğruya stimüle eder. Bunlara **aljezik mediyatörler** denilir; örnekleri histamin ve serotonin gibi otakoid aminlerle bradikinin, P maddesi ve anjiotensin gibi otakoid peptidlerdir. Mediyatör sözcüğü yerine aracı sözcüğü de kullanılabilir. Ağrı mediyatörlerinin ikinci grubu tek başlarına ağrı oluşturmazlar, fakat duyusal ve sinir uçlarının aljezik etkenlere karşı duyarlığını artırırlar ve onların ağrı yapıcı etkilerini güçlendirirler; bu ikinci grup mediyatörlere **hiperaljezik ağrı mediyatörleri** denilir. Hiperaljezi yapıcı mediyatörlerin en başta gelenleri, yukarıda belirtilen reaksiyonla araşidonik asidden oluşan **prostasiklin (PGI_2) ve prostaglandinler** (özellikle PGE_2) dir. Narkotik–olmayan analjezikler bu maddelerin sentezini inhibe ederek yani hiperaljezik komponenti baskı altına alarak ağrı kesici etki yaparlar. Antiinflamatuvar analjeziklerin çeşitli üyelerinin, analjezik plazma konsantrasyonları ile antiinflamatuvar etki gösteren konsantrasyonları arasında lineer bir korelasyon bulunmuştur. Bu, analjezik etkinin antiinflamatuvar etkinin sonucu olduğu görüşünü doğrular. PGI2 ve PGE_2'nin beyin ventrikülleri içine veya omurilik etrafında subaraknoid mesafeye injeksiyonu da hiperaljezik etki yapar. Araşidonik asidden lipoksijenaz enzimlerinin aracılığı ile oluşan hidroperoksi ve hidroksi yağ asidlerinin ve lökotrienlerin, siklooksijenaz ürünlerininki kadar olmasa da hiperaljezik etkileri vardır; ancak NSAİİ'lerin çoğu onların sentezine dokunmazlar.

Hiperaljezik etkenlerin duyusal sinir uçlarında adenilat siklazı aktive ederek sAMP düzeyini yükselttikleri ve sinir ucuna Ca^{2+} girişini artırdıkları saptanmış ve hiperaljezik etkinin hücresel düzeyde bu temele dayandığı ileri sürülmüştür.

Aljezik ve hiperaljezik etkenlerin birbiriyle etkileşmesinin ağrı ile ilişkisi, bu maddelerin belirli konsantrasyonlardaki solüsyonlarını insan cildinde üstü açılmış vezikküllerin tabanına sürmek suretiyle etraflı olarak incelenmiştir. Bu vesile ile şurası da vurgulanmalıdır ki hiperaljezi hali tek başına ağrılı bir durum değildir; bunun somut örneği güneş yanıklarıdır. Güneş yanığına uğramış cilt bölgesinde genellikle ağrı yoktur, fakat ağrı–yapıcı etkenlere duyarlık çok artmıştır. Aljezik bir etken olan bradikinin'in dokuda prostaglandin sentezini stimüle edip indirekt olarak hiperaljezi de yaptığı saptanmıştır (bkz. 88. Konu).

Santral sinir sisteminde prostaglandin sentezinin inhibisyonu: Siklooksijenaz enzimi periferik dokularda bulunduğu gibi, beyin ve omurilikte de bulunur. **Nöronların eksitasyonu** sonucu sinir uçlarına veya nöron gövdelerine Ca^{2+} girişinin artması bu yerlerde **prostaglandinlerin sentezini ve salıverilmesini artırır.** Prostaglandinler glia hücreleri tarafından da sentez edilip salıverilirler. Aferent sinirlerin periferde elektriksel veya tahriş edici etkenlerle veya periferik iltihap odaklarında endojen mediyatörlerle stimülasyonunun omurilik arka boynuzundaki nöronlarda COX–2 enzimini indüklediği ve omurilikte prostaglandin salıverilmesini artırdığı gösterilmiştir. Omurilikte prostaglandin düzeyinin artması, periferden gelen duyusal sinir uçlarındaki sinapslarda nöromediyatörlerin (nöropeptidlerin) salıverilmesini artırır ve aşırımı fasilite eder. Ayrıca prostaglandinler, desandan (inici) inhibitör noradrenerjik yolakların ucundan noradrenalin salıverilmesini inhibe etmek suretiyle de aşırımda fasilitasyon yaparlar.

Aspirinin, hipotalamusun preoptik bölgesine ve indometasin veya diklofenakın 3. ventriküllere, sistemik veriliş halinde analjezik etki yapmayan çok küçük dozlarının uygulanması antinosiseptif etki yapar. Deney hayvanlarında intratekal olarak verilen ve sistemik etki yapmayacak kadar ufak miktardaki NSAİİ'lerin, pençeye formalin injeksiyonuna bağlı lokal iltihaba bağlı geç gelişen ağrı davranışını inhibe ettiği bulunmuştur (Malmberg ve Yaksh, 1992). İlaçların bu deneylerde etki gücü büyüklüğü sırası, in vitro testlerde siklooksijenaz inhibitörü etki gücü büyüklüğü sırasına parelellik gösterir. Analjezik etkinlik sıçanda intraperitoneal asetik asid injeksiyonu ile oluşturulan ağrı modelinde de meydana gelir, fakat standart ağrı modeli olarak kullanılan sıcak plaka (hot plate) testi sırasında gelişen ağrıya karşı meydana gelmez.

Bütün bu gözlemlere dayanılarak antiinflamatuvar analjeziklerin analjezik etkilerini, periferdeki etkilerine ek olarak, kısmen, **SSS'de ağrı ile ilgili sinapslarda prostaglandin etkinliğini azaltmak** suretiyle yaptıkları ileri sürülmüştür.

ANTİPİRETİK ETKİLERİ

Vücut temperatürünün immünolojik sataşmaya bağlı olarak yükselmesi diye kısaca tanımlanan ateş (pirezis) infeksiyon hastalıklarının kardinal bir belirtisidir. Ancak, ateşe neden olan immünolojik faktörler sadece infeksiyon etkenlerinden salıverilenler değildir. İnfeksiyöz–olmayan iltihap olayları (inflamatuvar reaksiyon), kanser, graft reaksiyonu ve benzeri durumlar da, salıverilen pirojen maddeler nedeniyle ateşe yol açarlar.

Antipiretik ilaçlar ateş şeklindeki hipertermide yükselmiş olan vücut temperatürünü düşürürler ve normale döndürürler. Normal vücut temperatürünü düşürmezler. Güneş çarpması ve diğer nedenlere bağlı hipertermilerde (bkz. s. 867) etkisizdirler.

Vücut temperatürünün düzenlenmesi hipotalamusta preoptik bölgede bulunan **termoregülatör merkez** (operasyonel adıyla termostat) tarafından yapılır. Etken infek-

siyöz olsun veya infeksiyöz olmasın, ateş olayının gelişmesi ve özellikleri aynıdır. Bu durum, infeksiyon olgularında merkezi etkileyen asıl uyaranın, mikroorganizmaların salgıladıkları **"endojen pirojen"** olduğunu gösterir. Endojen pirojen kapsamına giren maddelerden biri interlökin–1b'dir; endotoksin ve diğer etkenlerin stimüle ettiği makrofajlar tarafından salıverilir. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF–a), interlökin–6, interferon–beta ve interferon–gama gibi sitokinler de endojen pirojen işlevi yapar.

Sözkonusu sitokinler yaklaşık 15.000–30.000 dalton molekül ağırlıklı proteinlerdir. Termoregülatör merkezi etkilemek üzere kan–beyin engelini geçemezler. Ancak sirkumventriküler organ adı verilen kısıtlı beyin bölgelerinde (bkz. 4. Konu), kan–beyin engeli bulunmaz. Bu bölgelerden biri, 3. ventrikülün ön kısmında suprakiazmatik yerleşim gösteren **lamina terminalis'in organum vaskulozum**'udur. Bu bölgedeki ve onun çevresindeki preoptik alandaki nöronlar kanda dolaşan pirojenik sitokinlerin etkisine açıktır ve onlara duyarlıdır. Sitokinler bu bölgede nöronları ve ayrıca astrositleri ve mikroglia hücrelerini uyararak onların prostaglandin (özellikle PGE_2) salıvermelerini artırırlar. Prostaglandinler, parakrin iletişimle ve ara nöronlar üzerinden, aynı bölgede bulunan termoregülatör merkezi, ateş reaksiyonuna katılan hipotalamik otonomik merkezleri ve vazopresin salgılayan nöronları etkiler. Ayrıca organum vaskulozumdaki nöronların hipotalamustaki ve beyin sapındaki uçlarında İL–1b ve TNF–a'nın nöromediyatör olarak bulunduğu, immünohistokimyasal yöntemlerle mRNA incelemeleri yapılarak gösterilmiştir.

Endojen pirojenler ateş oluşturduğunda, termoregülatör merkezin temel fonksiyonu olan vücutta **ısı üretimi ile ısı kaybı arasındaki denge** sağlama fonksiyonu gerçekte bozulmamıştır; fakat "termostat yüksek düzeye ayarlanmıştır". Bu ayarlama, sitokinlerin yukarıda belirtilen yolaklar üzerinden preoptik alandaki soğuğa–duyarlı termoregülatör nöronları aktive ve sıcağa duyarlı nöronların deşarjını inhibe etmeleri suretiyle olur. Endojen pirojenlerin veya PGE_2'nin preoptik alanda intraserebral uygulanması da ateşe neden olabilmekte ve antipiretik ilaçların bu bölgeye ufak miktarda lokal uygulanması endojen pirojenlerin yaptığı ateşin düşmesine neden olmaktadır. Organum vaskulozum çevresindeki preoptik alan, beyinde PGE_2 reseptörlerinin en yoğun olduğu ve ateş oluşturmak için mikroinjeksiyonla verilen PGE_2 'ye en fazla duyarlı olan yerdir.

Endojen pirojenlerin hipotalamustaki primer etkisi, termoreseptörlerin duyarlığının düşürülmesi şeklinde nitelendirilebilir; antipiretik ilaçlar ise aracı prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek, düşmüş olan duyarlığı normal düzeye yükseltirler. Bu ilaçların yükselmiş temperatürü düşürmeleri, **ısı kaybını artırmalarına bağlıdır;** ısı kaybı citte vazodilatasyon ve terleme oluşturmak suretiyle artırılır. Vazodilatasyon cilt damarları üzerindeki sempatik tonusun azaltılmasına bağlıdır. Ateşi yükseltilmiş bir deney hayvanında medulla spinalis'in boyun düzeyinde kesilmesi suretiyle «total sempatektomi» yapılması, antipiretik ilaçların etkisini önler. İnsan veya maymunlarda atropin verilerek terleme engellenmişse antipiretik etki gene de meydana gelir; bu takdirde ısı kaybı cildteki vazodilatasyon sayesinde olur.

ANTİİNFLAMATUVAR ETKİLERİ

Aspirin ve bu gruptaki diğer ilaçların antiinflamatuvar etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Durumun karanlık kalmasının başlıca nedeni inflamasyonun, erken (vasküler dönem) ve geç (hücresel dönem) olarak oluşan ve düzenli bir sıraya göre gelişen çok çeşitli olaylardan meydana gelmesi ve bunlar sırasında **çok sayıda mediyatör veya modülatör endojen maddeler**in salıverilmesidir.

Sözkonusu ilaçların antiinflamatuvar etkileri ile ilgili olarak öne sürülen başlıca mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir:

İltihap oluşumunda prostaglandin hipotezi ve buna göre antiinflamatuvar etkinin açıklanması

Yukarıda analjezik etki mekanizması vesilesi ile belirtildiği gibi ağrı–yapıcı etkenler, dokudaki tahriş ve zedelenme ve ayrıca immünolojik reaksiyonlar; araşidonik asidden lokal prostasiklin ve prostaglandinlerin sentezini artırırlar (bkz. 89. Konu). Bu sırada siklik endoperoksidler denilen PGG_2 ve PGH_2 maddelerinin, tromboksan A_2 (TxA_2)'nin ve trombosit aktive edici faktör (PAF, asetil–gliseril eter fosforilkolin) maddesinin oluşumu da artar, bu maddelerin kendilerinin veya PGI_2 ve TxA_2 gibi labil prostanoidlerin stabil metabolitlerinin akut ve kronik iltihap dokusunda ve eksüdalarda, bu arada romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvıda, varlığı gösterilmiştir. Ayrıca iltihaplı dokuda, araşidonik asidden lipoksijenaz enzimleri tarafından oluşturulan hidroperoksi yağ asidlerinin (HPETE, hidroperoksieikozatetraenoik asid), monohidroksi yağ asidlerinin (HETE, hidroksieikozatetraenoik asid), ve lökotrienlerin (LTB_4, LTC_4, LTD_4 ve LTE_4) miktarı da artar.

Antiinflamatuvar analjezikler romatoid artritli hastalarda, plazmanın romatoid faktör düzeyini düşürürler. İltihaplı sinovyal dokuda PGE_2 sentezinin arttığı ve PGE_2'nin orada **baskılayıcı ("supresör") T lenfositleri** üzerinde tonik bir inhibisyon yaptığı bulunmuştur. PGE_2 ayrıca doğal öldürücü hücreleri de baskılar. Antiinflamatuvar ilaçlar tarafından PGE sentezinin inhibe edilmesinin, baskılayıcı T lenfositlerini inhibisyondan kurtararak stimüle ettiği saptanmıştır. Bunun sonucu olarak, yardım–edici T lenfositler ve onların etkiledikleri B lenfositler sözkonusu ilaçlar tarafından baskılanır; sonuçta, lokal iltihapta rol oynayan ve bir otoantikor olan romatoid faktör (RF) üretimi azalır ve iltihap belirtileri hafifler. Romatoid artritli hastalardan alınan periferik kan lenfositlerinde yapılan in vitro deneyler, PGE_2'nin RF üretimini artırdığını ve bunun indometasinle kompetitif bir şekilde önlendiğini göstermiştir.

Yukarıda belirtilen doğal maddelerin kaynağını teşkil eden araşidonik asid, hücre membranındaki fosfolipidlerden esas olarak **fosfolipaz A_2 enzimi** aracılığı ile koparılır. Fosfolipaz A_2, siklooksijenazlardan farklı olarak Ca^{2+}'a ve

kalmoduline– bağımlı bir enzimdir. Antiinflamatuvar analjezikler **siklooksijenaz** enzimlerini inhibe ederler, fosfolipaz A_2'ye dokunmazlar. Daha güçlü antiinflamatuvar etki yapan glukokortikoid ilaçlar ise daha çok **fosfolipaz A_2** enzimini inhibe ederler (bkz. 78. Konu); böylece sadece siklooksijenaz ürünlerinin değil, fakat aynı zamanda lipoksijenaz ürünlerinin sentezini da azaltırlar. Prostaglandinlerin ve diğer siklooksijenaz ürünlerinin sentezinde **hız kısıtlayan basamak** fosfolipaz A_2'dir. Bu iki nedenle glukokortikoidler NSAİİ'lerin yaptığından daha kapsamlı inhibisyon yaparlar. Ayrıca glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkisine katkıda bulunan daha başka temel etkileri de vardır (bkz. 78. Konu).

İnsan ve deney hayvanlarından çıkarılan **kıkırdak dokusu** üzerinde yapılan in vitro incelemeler antiinflamatuvar analjeziklerden bazılarının kıkırdak ve diğer bağ dokusu türlerinin metabolizması üzerinde zararlı etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Bu durum, makrofajları, sinoviositleri, kondrositleri ve fibroblastları stimüle eden faktörler üzerinde prostaglandinlerin yaptığı negatif feedback baskının kaldırılmasına bağlı olabilir. Osteoartritli hastalarda sözkonusu ilaçların kıkırdak ve kemik dokusunu olumsuz yönde etkileyebildikleri ileri sürülmüştür. Buna karşılık antiinflamatuvar analjezikler, prostaglandinlerin bazı doku–yıkıcı etkilerini (inflamasyon sırasında osteoklast hücrelerin aktivasyonuna bağlı kemik rezorpsiyonu artması gibi) önleyebilirler.

NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkisine siklooksijenaz inhibisyonu dışındaki olayların katkısı: NSAİİ'lerin antinflamatuvar etkilerinde siklooksijenazların inhibisyonu dışında başka mekanizmaların rolü olabileceğini düşündüren görüşler ileri sürülmeye başlanmıştır. Bu görüşleri destekleyen bulgular şunlardır:

(i) Antiinflamatuvar etkili NSAİİ'ların hepsi PG sentezini inhibe etmemektedirler. Buna en iyi örnek sodyum salisilattır. Sodyum salisilat gerek deneysel inflamasyon modellerinde ve gerekse klinikte aspirinle eşit antiinflamatuvar etkinlik göstermesine karşın, in vitro siklooksijenazı inhibe etme potansiyeli çok düşüktür.

(ii) Salisilatların antiinflamatuvar etkinliğini açıklamaya yönelik bir başka çalışmada insan umblikal ven endotel hücreleri kültüründe aspirin ve sodyum salisilatın, **siklooksijenazın yeni baştan ("de novo") sentezini** inhibe ettiği ve buna aracılık eden ulakRNA (mRNA) düzeyini azalttığı ve bu açıdan aspirinle sodyum salisilat arasında bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. İlginç olarak aspirin bu etkiyi, siklooksijenazı inhibe ettiği konsantrasyondan çok daha düşük konsantrasyonlarda yapmaktadır.Bu son bulgular, sodyum salisilatın her ne kadar in vitro siklooksijenazı inhibe etme potansiyeli çok düşük ise de in vivo çeşitli mekanizmalarla siklooksijenaz etkinliğini azaltabildiğini göstermektedir.

(iii) İyi bilindiği gibi, prostaglandinler esansiyel yağ asidlerinden oluşmaktadırlar. Sıçanları esansiyel yağ asidi içermeyen diyetle besliyerek, bir anlamda bu hayvanlarda **prostaglandin yetersizliği oluşturmak;** prostaglandinlerin fizyolojik ve patolojik olaylardaki katkısını değerlendirmek için sık başvurulan bir yöntem olmuştur. Bu bağlamda, esansiyel yağ asidi yetersizliğine sokulmuş hayvanlarda çeşitli deneysel inflamasyon modelleri oluşturularak, prostaglandinlerin inflamasyona katkıları değerlendirilmiştir. Bu tür hayvanlarda oluşturulan inflamasyonun erken gelişen **eksüdatif komponenti**, kontrollere göre anlamlı olarak azalmış, buna karşılık inflamasyonun geç gelişen **proliferatif komponenti** anlamlı olarak artmıştır. Bu bulgu da prostaglandinlerin inflamasyonun çeşitli komponentlerinde pro- ve anti-inflamatuvar etki yapabildiklerini, dolayısıyla inflamasyonun **mediyatörü** değil, fakat **modülatörü** olarak değerlendirilmelerinin daha uygun olacağını düşündürmektedir. İlginç olarak aspirinin esansiyel yağ asidi yetersizliğine sokulmuş ve dolayısıyla prostaglandin içermiyen sıçanlarda karragenin injeksiyonuyla oluşturulan **pençe ödeminde,** kontrol grubuyla neredeyse eşdeğer oranda antiinflamatuvar etki göstermesi de bu grup ilaçların etkisinde prostaglandin sentez inhibisyonu dışında başka mekanizmaların katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

(iv) Sir John Vane'in NSAİİ'lerin prostaglandin sentezini inhibe ettiğini gösterdiği klasik deneyinden 2 yıl önce, 1969 yılında, PGE_2'nin romatoid artritin deneysel modeli olarak kabul edilen adjuvan artritinde yararlı etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu, **prostaglandinlerin antiinflamatuvar etkilerini** gösteren ilk çalışmadır; daha sonra, çeşitli çalışma grupları tarafından akut, kronik ve immünolojik kaynaklı çeşitli deneysel inflamasyon modellerinde prostaglandinlerin yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Prostaglandinlerin, özellikle kronik ve immunolojik kaynaklı inflamasyonda yararlı etkilerini açıklayabilecek çeşitli immünolojik etkileri bulunmaktadır. Fizyolojik konsantrasyonlarda PGE_1 veya PGE_2, konkanavalin A veya fitohemaglutinin ile uyarılmış periferik kan mononükleer hücre kültürüne ilave edildiği zaman hücre bölünmesini inhibe etmektedir. Bunun ötesinde fizyolojik konsantrasyonlarda PGE_2'nin in vitro olarak mitojene yanıt verme, klonal çoğalma, E-roset oluşumu ve lenfosit migrasyonu gibi çeşitli T lenfosit fonksiyonlarını da inhibe ettiği gösterilmiştir. Son zamanlarda inflamasyonun geç döneminde oluşan ve **siklopentenon prostaglandinler** olarak bilinen prostaglandin J_2 öncülü (prekürsörü) olan prostaglandin D_2 ve 15-deoksi-Δ^{12-14} prostaglandin J_2'nin antiinflamatuvar etki oluşturduğu gösterilmiştir. İlginç olarak NSAİİ'lerin inflamasyonun başlangıç döneminde proinflamatuvar etkileri olan prostaglandin E_2'nin oluşumunu önleyerek **antiinflamatuvar etki** yaptıkları, inflamasyonun geç döneminde ise antiinflamatuvar etkili siklopentenon prostaglandinlerin oluşumunu önleyerek **proinflamatuvar etki** oluşturdukları gösterilmiştir. Araşidonik asidden siklooksijenaz enzimi aracılığıyla çok çeşitli ürünler oluştuğu gözönüne alınırsa, aynı metabolik yolağın uyarılmasıyla birbirine zıt etkilerin oluşması ve bu arada, NSAİİ'lerin hem antiinflamatuvar ve hem de proinflamatuvar etkiler oluşturması çe-

lişkili sayılmaz. Araşidonik asidden sadece siklooksijenaz ürünleri değil, yukarıda değinildiği gibi çeşitli lipoksijenazlar aracılığıyla inflamasyonda önemli etkileri olan lipoksijenaz ürünleri ve lipoksinler, ayrıca sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla çeşitli diğer ürünler oluşmaktadır.

NSAİİ'lerin inflamasyonda rol oynayan diğer olaylara etkileri

İltihap mediyatörü sitokinlerle etkileşme: Aktive edilmiş mononükleer fagositler (monositler) ve makrofajlar; interlökin–1 (İL–1) adı verilen bir grup polipeptid yapılı sitokin salgılarlar. İL–1, T lenfositlerin poliferasyonunu artırır; ayrıca ateş, fibroblast proliferasyonu, karaciğer hücrelerinden akut faz proteini salgılanması, kondrositler ve fibroblastlar tarafından prostaglandin ve kollajenaz salgılanması ve kıkırdak ve kemik rezorpsiyonunun artması gibi etkiler de oluşturur. Bu maddenin **önemli bir iltihap mediyatörü** olduğu ve romatoid artrit ile diğer inflamatuvar eklem hastalıklarındaki kemik ve kıkırdak yıkılmasından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. İL–1'in İL–1α ve İL–1β diye adlandırılan **iki alt–tipinin olduğu** ve hedef hücrelerin yüzeyinde bu iki farklı alt–tipteki peptidlerin aynı İL–1 reseptörünü etkiledikleri bulunmuştur. Romatoid artritte antiinflamatuvar analjezikler baskılayıcı T lenfositleri stimüle ederek yardım–edici T lenfositlerinin İL–1 salgılamasını baskı altına alırlar.

Aktive edilmiş monositler/makrofajlar ve fibroblastlar, İL–1'den başka, **İL–6, koloni stimüle–edici faktör–1 (CSF–1), tümör nekroz faktörü–alfa (TNF–α) ve interferon–gama (İFN–γ)** gibi diğer **proinflamatuvar sitokinleri de salgılarlar**. Eklemlerdeki monositler ve kondrositler de İL–1, TNF–α ve İFN–γ tarafından stimüle edilerek interlökin–6 (İL–6) salgılarlar. Romatoid artritli hastalarda sistemik dolaşımda ve hasta eklemlerin sinovyal membranında ve yıkılan eklem dokusunda yüksek konsantrasyonda İL–6 bulunur. Romatoid artritte sinovyal dokuda, **T lenfositlerin salgıladığı sitokinler olan İL–2, İL–3, İL–4 ve İFN–γ** da bulunur. Bu sitokinler hücresel ve hümoral immün reaksiyonları aktive ve amplifiye ederler. Antiinflamatuvar analjezikler, monositlerde/makrofajlarda İL–1 ve İL–6 üretimini ve salgılanmasını inhibe ederler; ayrıca İL–1, TNF–α ve İFN–γ tarafından, eklemlerde İL–6 üretiminin artırılması olayı da bu ilaçlar tarafından inhibe edilir. **TNF–α** kemik ve kıkırdakta ekstraselüler matriksteki metaloproteinazları indükler ve matriksin yıkımına yol açar. Osteoklastlar aracılığı ile yapılan kemik rezorpsiyonunu da artırır. Ayrıca kapiler permeabilitesini bozar ve adezyon molekülleri aracılığı ile gerçekleştirilen lökosit migrasyonunu artırır. Romatoid artritli ve diğer bazı artritli hastalarda yorgunluk duyumsanmasında rol oynadığı sanılmaktadır. TNF–α ekspresyonunun artırıldığı transgenik farelerde, insandaki ankilozan spondilartrite benzeyen bir durum oluştuğu gözlemlenmiştir.

PMNL'lerin (polimorfonükleer lökositlerin) çeşitli uyaranlar tarafından aktivasyonunun inhibisyonu: Prostaglandinler, HPETE'ler, HETE'ler, LTB_4 ve tromboksan A_2, PMNL'leri ve monosit/makrofajları aktive ederler ve iltihap odağına çekerler yani **kemotaktik etki** yaparlar. LTB_4, PMNL'ler için en güçlü kemotaktik uyarıcı maddedir. PMNL'ler akut inflamatuvar reaksiyonun oluşmasında rol oynayan en önemli hücrelerdir. Bu hücreler sadece LTB_4 tarafından etkilenmezler; ayrıca, immün komplekslerdeki immünoglobülin G'nin Fc bölgesi, bakteriyel kemoatraktanların analoğu olan N–formil–metionil–lösil–fenilalanin (fMLP) adlı peptid, kompleman komponenti olan C5a ve lektinler (konkonavalin A gibi) **PMNL aktivasyonunun tetikleyicileri**dir.

Aktive edilen nötrofil lökositler, kan dolaşımından dokuya geçmek için önce postkapiler venüllerin endotel hücrelerine yapışırlar (**heterotipik adezyon**). Aktive edilen lökositler birbirlerine de yapışabilirler (**homotipik adezyon**). Yapışmaya nötrofil lökositlerin ve endotel hücrelerinin yüzeyindeki aşağıdaki değişikler eşlik eder: (i) Lökositlerin yüzeyine sitoplazma içindeki granüllerin translokasyonu sonucu **integrin molekülleri** konuşlandırılır; daha doğrusu hücre yüzeyinde bulunan ve yapışmayı sağlayan, Ca^{2+}'a-bağımlı proteinler olan **"integrin"**lerin moleküllerinin sayısı artırılır. Örneğin istirahat halinde lökosit yüzeyinde ortalama 10.000–20.000 integrin bulunurken, aktivasyon sırasında bu sayının 10 kez kadar arttığı bulunmuştur (**integrin "upregulation"u**). (ii) Damar endotel hücrelerinde, lökosit yapışmasına aracılık eden **selektin moleküllerinin** (ELAM–1 yani endoteliyal–lökosit adezyon molekülü–1 ve İCAM–1 yani interselüler adezyon molekülü–1 gibi) sayısı artırılır (**selektin "upregulation"u**). Bu son olay glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. Selektinler fonksiyon bakımından romatoid artritli hastalarda lenfositlerin sinovyal dokuya geçmesini sağlayan ve damar endoteli tarafından yapılan **adresinler**'e benzerler.

Aktive edilen PMNL'ler in vitro ortamda kümelenmeye (agregasyona) uğrarlar. Aynı uyaranlar PMNL'leri in vivo durumda aktive ettikleri zaman bu hücreler önce, yukarıda belirtildiği şekilde, **mikrovaskülatürün çeperine yapışırlar (marjinasyon)**, sonra kısmen agregasyona uğrarlar ve kısmen de iltihaplı alana geçmek üzere damar dışına kaçarlar (**emigrasyon**); bu sırada proteinli eksüda da damar dışına sızar.

PNML'lerin iltihap tetikleyicileri tarafından aktive edilmeleri, yapışma yanında, onların fagositoz fonksiyonunu da stimüle eder ve **üç çeşit sitotoksik madde** salgılanmasına yol açar. Bu sitotoksik maddeler şunlardır: (i) Serbest oksijen radikalleri (bkz. 53. Konu), (ii) Lizozomal enzimler ve (iii) Lipoksijenaz ürünleri (bkz. s.839 ve 89. Konu). PMNL'lerde prostaglandin oluşumu, lipoksijenaz ürünleri üretimine göre düşük derecededir.

Antiinflamatuvar analjeziklerin hepsi, iltihaba yol açan etkenler tarafından nötrofil lökositlerin aktive edilmesini ve ona eşlik eden olayları doza-bağımlı bir şekilde önlerler, oluşmuşsa inhibe ederler. Bu ilaçlar **planar nite-**

likte anyonik maddelerdir. Bu nedenle; hücrenin iki lipid tabakasından oluşan sitoplazma membranı içine girerler. Orada, proinflamatuvar uyaranların PMNL'leri aktive etmelerinde sinyal transkdükleme görevi yapan G_q proteini'nin normal aktivatörleri olan GTP ile uyarılmasını engelledikleri bulunmuştur. PMNL aktivasyonunun ve onun yol açtığı iltihap belirtilerinin aspirin ve benzeri ilaçlarla antagonize edilmesinin moleküler temeli bir varsayıma göre bu şekilde açıklanmaktadır (Weissman, 1991). Sözkonusu ilaçlar lökositlerde integrinlerin upregulation'unu da önlerler ve PMNL'lerin yapışkanlığını azaltırlar.

Aktif oksijen radikalleri ile etkileşme: İltihap belirtilerinin oluşmasında prostaglandin varsayımını tamamlayan bu yeni görüşü destekleyen deneysel bulgular son zamanlarda yayınlanmıştır. Buna göre araşidonik asidin siklik endoperoksidler olan PGG_2'nin PGH_2'ye dönüşümü sırasında ve ayrıca araşidonik asidden lipoksijenaz aracılığı ile lipid peroksidler oluşurken, **aktif oksijen radikalleri** olan superoksid ($0_2^{-\bullet}$) anyonu ve serbest hidroksil ('OH) radikali oluşur. Fazla sitotoksik olan bu bileşikler iltihap olayının meydana gelmesine katkıda bulunurlar. Gerçekte aktif oksijen radikalleri hücrelerde normal durumda da oluşurlar; fakat süperoksid dismutaz ve benzeri enzimlerle hemen inaktive edilirler. Bunların oksijen toksisitesi sırasındaki aşırı oluşumlarına 53. Konuda değinilmiştir. (bkz. Şekil 53.2). İltihaplı dokuda, özellikle PMNL'ler ve makrofajlar tarafından aşırı derecede ve kontrolsuz bir şekilde aktif oksijen radikali üretilir. Bunun bir nedeni, iltihabı oluşturan stimulusun, anılan hücrelerde heksoz monofosfat şantını aktive ederek **non–mitokondriyel enerji üretimi**ni artırmasıdır.

Sodyum salisilat, indometasin, fenilbutazon, sulindak, diklofenak, meklofenamat ve azapropazon'un antiinflamatuvar etkilerinin kısmen, iltihaplı dokuda aktif oksijen radikallerinin oluşmasını inhibe etmeleri ile ve/veya oluşanları bağlayıp inaktive etmeleri ile ilişki gösterdiği saptanmıştır.

Lizozom membranının stabilizasyonu: Romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvıda ve kıkırdakların yüzeyinde bol miktarda PMNL'ler toplanırlar; bunlar PG'ler, LT'ler ve aktif oksijen radikallerinden başka, çeşitli **proteolitik lizozomal enzimler**i de (lizozim, myloperoksidaz, kollajenaz, elestaz, proteoglikanaz ve katepsinler gibi) salıverirler, Bu enzimler pro–inflamatuvar etkinlik gösterdikten başka kollajenin ve olasılıkla periartiküler kemiğin yıkımına neden olurlar. Antiinflamatuvar ilaçların çoğu lizozomların membranlarını yüksek konsantrasyonlarda stabilize edebilirler ve böylece pro–inflamatuvar etkinlik gösteren lizozomal enzimlerin salıverilmesini inhibe edebilirler. Öte yandan bu ilaçların sentezini inhibe ettikleri PGE'lerin, PMNL'lerde siklik AMP düzeyini artırmak suretiyle, bu hücrelerin lizozomal enzim salıvermelerini inhibe edebilecekleri de ileri sürülmüştür; henüz tartışmalı olmakla beraber PGF'ler anılan hücrelerde siklik GMP düzeyini artırarak aksi yönde etki yaparlar.

Antiinflamatuvar ilaçların, α_1–antitripsin, α_2–makroglobülin, serum β_1–protein inhibitörleri ve benzerleri gibi antiinflamatuvar plazma proteinlerini bağlanma yerlerinden sökerek serbest (aktif) duruma getirdikleri ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak şurası bir kez daha vurgulanmalıdır ki akut veya kronik olsun iltihap olayı karmaşık bir olaydır. Prostaglandin, prostasiklin ve diğer eikozanoidler bu olayda önemli ve kısmen çelişkili gibi gözüken roller oynarlar. Ancak iltihap oluşumunda onlardan başka, bilinen ve belki de henüz bilinmiyen **diğer endojen maddeler**in de önemli katkısı vardır. Antiinflamatuvar ilaçların etkisini kapsamlı bir şekilde bir tek varsayımla açıklamak mümkün değildir.

Ayrıca parasetamol veya metamizol (dipiron) gibi siklooksijenaz inhibitörü etkinliği çok düşük olan ilaçların santral etkileriyle analjezik etki yaptıklarının kanıtlanması, siklooksijenazla ilişkili olmayan bir santral mekanizma ile de sözkonusu ilaçların bir kısmının analjezik etki yapabileceğini gösterir. Parasetamol antinosiseptif etkisinin ve ona eşlik eden beyin serotonin düzeyindeki artmanın opioid antagonisti nalokson ile önlendiği bulunmuştur. Bu durum sözkonusu antinosiseptif etkide beyin serotonin ve opioid peptid sistemlerinin rol oynadığını düşündürmektedir (Pini ve diğ., 1997).

Antiinflamatuvar etkinliği artıran fizikokimyasal özellikleri: Bazı ilaçların in vitro olarak prostaglandin sentezini zayıf inhibe etmelerine karşın in vivo olarak güçlü antiinflamatuvar etki yapmaları onların iltihaplı dokunun asidik ortamında fazla toplanmaları ile farmakokinetik yönden açıklanabilir. Antiinflamatuvar analjeziklerin hemen hemen hepsi ve ön–ilaç olan bazılarının aktif metabolitleri, pK_a değeri 3 ile 5 arasında olan zayıf asidik maddelerdir. Bu tür ilaçlar daha az iyonize oldukları asidik ortamdan kolayca hücre içine geçerler ve görece bazik olan hücre içinde, iyon tuzağı mekanizması (bkz. 4. Konu) ile konsantre olurlar. Bu ilaçların iltihap dokusundaki hücrelerde, mide pariyetal hücrelerinde ve böbreğin medullasındaki hücrelerde konsantre oldukları, otoradyografik yöntemle gösterilmiştir. İlk yerde konsantre olmaları terapötik etkileri ile, son iki yerde toplanmaları ise gastrik ve renal yan tesirleri ile ilişki gösterir.

SINIFLANDIRMA

Non–steroidal antiinflamatuvar ilaçlar kimyasal yapılarına göre on gruba ayrılırlar: 1. Salisilatlar, 2– Para–aminofenol türevleri, 3. Pirazolon türevleri, 4. Profenler (fenilpropionik asid türevleri), 5. Fenilasetik asid türevleri, 6. İndolasetik asid türevleri, 7. Fenamik asid türevleri, 8. Oksikamlar, 9. COX–2 inhibitörleri, 10. Diğer ilaçlar. İkinci gruptaki ilaçların diğerlerinden farklı olarak, antiinflamatuvar etkileri yoktur; bu etkiye eşlik eden bir yan tesir olan mide mukozasını bozucu etki de göstermezler. Diğer, sekiz gruptaki ilaçların her birinde antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiler üçlü takım halinde bulunur. İleride ilaç

gruplarından sonra non–steroidal antiinflamatuvar ilaçların **klinik farmakolojisine** değinilmiştir. Sadece **romatoid artrite karşı kullanılan** ve diğer inflamatuvar hastalıklarda genellikle etkili olmayan bir dizi ilaç ile **gut tedavisinde kullanılan** ilaçlar bu konunun sonuna konulmuşlardır.

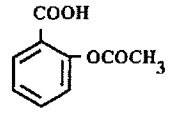
1. SALİSİLATLAR

Aspirin ve sodyum salisilat

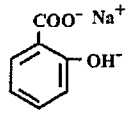
Aspirin, NSAİİ'ler içinde en fazla kullanılanı, ve en ucuz olanıdır. Genellikle ağız yolundan alınır; parenteral preparatları seyrek kullanılır. İlk tedaviye giren NSAİİ'dir ve analjezik antiinflamatuvar ilaç olarak değerini korumaktadır. Toksisitesi görece düşük bir ilaçtır. Antipiretik etkisi de vardır. COX–1 ve COX–2 molekülünde, substrat araşidonik asidin içine girerek bağlandığı kanal çeperindeki bir amino asid rezidüsünü asetilleyerek bu enzimleri geri-dönüşsüz (irreversibl) inhibe eder; diğer NSAİİ'ler ise geri-dönüşlü inhibisyon yapar.

Deneysel olarak oluşturulan iltihap modellerinde aspirin ve sodyum salisilatın, prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan sentezini inhibe ettikleri kanıtlanmıştır. Aspirinle tedavi edilen romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvıda prostaglandin düzeyi düşer. İn vitro deneylerde aspirinin COX–1'i inhibe etme gücü salisilatınkinden yaklaşık 10 kez fazla olduğu halde, iltihap olaylarında rol oynayan COX–2'yi inhibe etme gücü ancak 3 kez daha fazladır. Bu durum, salisilatın aspirine göre oldukça düşük antitrombositik etki yaptığı halde ona yakın derecede analjezik ve antiinflamatuvar etkinlik göstermesini açıklayabilir. Her iki madde de COX–1'i, COX–2'ye göre daha güçlü inhibe eder. İn vivo koşullarda sodyum salisilatın vücutta kısmen asetillenmesi, onun siklooksijenazı asetilleyerek daha güçlü bir biçimde inhibe edebilmesine olanak verebilir.

Aspirin trombositlerin siklooksijenaz sistemini, bu enzimi asetillemek suretiyle geri-dönüşsüz olarak selektif ve güçlü bir şekilde bloke eder. Bu **antitrombositik (antiagregan) etkisi** düşük dozlarda oluşur; bu etki trombositlerin siklooksijenazının kovalent asetillenmesi nedeniyle trombositin yaşam süresi kadar (ortalama 9 gün) devam eder (bkz. 45. Konu). Çeşitli incelemeler sodyum salisilatın antiagregan etki göstermediğini ve ayrıca aspirin'in antiagregan etkisini azaltabileceğini ortaya koymuştur. Diğer antiinflamatuvar analjezikler trombosit siklooksijenaz'ını (COX–1'i) geri-dönüşlü olarak inhibe ederler ve geçici bir süre, zayıf ve klinik bakımdan yetersiz antiagregan etki yaparlar. Bu nedenle, bu ilaçları almakta olan hastalarda antitrombositik tedavi de gerekiyorsa düşük doz aspirin veya başka bir antitrombositik verilmelidir. Bu NSAİİ'ler aspirinden önceki 2 saat içinde verilirlerse onun COX–1'i geri-dönüşsüz bloke etmesini önleyebilirler. Bunlar **aspirinden önce değil,** en az 2 saat sonra verilmelidirler.



Aspirin



Sodyum salisilat

Aspirin'in yukarıda belirtilen **üç özgül etkisi dışında kalan etkilerine** yan tesirleri arasında değinilmiştir (bkz. s.844-48).

Farmakokinetiği: Aspirin'in farmakokinetiği etraflı bir şekilde incelenmiştir. Mide suyunun asid ortamında daha ziyade noniyonize durumda olduğundan mideden absorbe olabilir. Bundan dolayı ilaç alındıktan 20 dakika gibi kısa bir süre sonra kandaki düzeyi, minimum etkin düzeyin üstüne çıkar ve analjezik etki başlar. Absorpsiyon ince barsakta devam eder. Sodyum salisilat aspirinden daha hızlı bir şekilde absorbe edilir ve eşit dozdaki aspirine göre kanda daha yüksek bir düzey oluşturur. **Tamponlu aspirin tabletleri,** antasid kalsiyum, magnezyum veya aluminyum bileşiği ve/veya sodyum bikarbonat içerirler. Bu maddeler, mide ve barsakta tabletin disintegrasyonu sonucu meydana gelen partiküller çevresindeki sıvı tabakasının (difüzyon tabakasının) pH'sini yükselttiklerinden aspirin'in dissolüsyonunu hızlandırırlar, mide suyu pH'sinde belirgin bir global değişiklik yapmadıklarından absorpsiyon hızını azaltamazlar. Bu şekilde kombine tabletler halinde verildiğinde aspirin'in absorpsiyon hızı aşağı yukarı iki kez artar ve etkisi daha çabuk başlar; diğer bir avantajı, aspirin'in mide mukozası üzerindeki irritan etkisinin ve buna bağlı gastrik yan tesir insidensinin biraz azaltılmış olmasıdır. Aspirin karaciğer ve kanda, salisilata hidroliz edilir. İlacın alınışından 1–2 saat sonra plazmada ancak % 25 oranında hidroliz edilmeden kalır. Salisilat, aspirin'e göre daha yüksek bir oranda (% 80) plazma proteinlerine bağlanır. Ağız yolundan 0.6 g dozunda alınan aspirin'in kanda maksimum 4 mg/dl'lik bir konsantrasyon sağlayabildiği saptanmıştır. Aspirinin letal dozunu teşkil eden 20 g'lık bir doz ağızdan alındığında ise plazma düzeyi 50 mg/dl olur. Bu ilaç ekstraselüler sıvı kompartmanında oldukça homojen bir şekilde dağılır; kas, eklemler veya kalpte normal durumda birikme göstermez.

Aspirin'den vücutta oluşan veya sodyum salisilat şeklinde dışardan verilen salisilatın eliminasyonu **doza–bağımlı kinetik** gösterir. Ufak dozlarda verildiğinde karaciğerde % 80 oranında, glisin ile birleşmek suretiyle salisilürik aside dönüşür ve böbreklerden bu şekilde itrah edilir. Az bir kısmı glüküronat konjügatına ve daha az bir kısmı da gentizik asid'e (dihidroksibenzoik aside) dönüştürülür. Çok az bir kısmı serbest salisilat şeklinde itrah edilir. Yüksek dozda aspirin veya salisilat verildiğinde enzimatik mekanizmalar doyurulmuş olduğu için salisilat sıfır derece kinetiğine göre sabit hızda metabolize edilir; bu nedenle salisilatın büyük kısmı idrarda değişmemiş salisilat şeklinde çıkar. Ağızdan 300 mg dozunda verildiğinde eliminasyon yarılanma ömrü 3 saat kadar olduğu halde 10 g dozunda alındığında bu süre 19 saate çıkar. Birlikte fazla miktarda

sodyum bikarbonat alınması veya fazla miktarda bikarbonat içeren efervesan tabletlerin kullanılması sonucu idrar kalevileşeceğinden salisilat klerensi artar ve plazmadaki düzeyi düşer.

Kullanılış: Aspirin ağız yolundan genellikle tablet şeklinde verilir. **Ağrı kesmek için** genellikle 0.5–0.9 g dozunda kullanılır; 750 mg'dan daha yüksek miktarda alınmasının daha fazla bir analjezi yapmadığını belirten kaynaklar varsa da DSÖ'nün bir yayınında migren ağrısına karşı başlangıçta 1200 mg'a kadar verilebileceği yazılıdır (Anonim, 1994a). Belirtilen dozlar, gerektiğinde 4–6 saatte bir tekrarlanır. Analjezik olarak kullanılışta günlük maksimal dozu, **4 g sınırını** geçmemelidir. Antitrombositik etkisi nedeniyle çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavi ve profilaksisinde kullanılmasına 45. Konuda değinilmiştir; bu indikasyonda günde veya gün aşırı genellikle 80–325 mg gibi küçük dozda kullanılır; bu dozda antiinflamatuvar etki gösteremez. Bu dozda bile hemorajik inme dahil hemorajik olay insidensini ve gastrointestinal yan etki olasılığını, az da olsa, artırır.

Erişkin tipi **romatoid artrit** olgularında en çabuk etkili ve en ucuz ilaç aspirindir. Olguların % 90'ında ağrıyı ve eklemlerdeki hareket kısıtlanmasını düzeltebilir. Günde 3.5–5.5 g dozunda verilir; bu doz 4 veya 5'e bölünerek uygulanır. Juvenil romatoid artritin bütün tiplerinde, 25 kg veya daha ufak olan çocuklarda günlük doz 100 mg/kg'dır; 25 kg'dan yukarı olan çocuklarda günde 2.5–3.5 g dozunda verilir. Ancak Reye sendromu riski nedeniyle aspirin 16 yaş altındaki ergenlere ve çocuklara tavsiye edilmez. Bu indikasyonda onun yerine naproksen, ibuprofen veya indometasin kullanılır. Kanser ağrısına karşı kullanılmasına 64. Konuda değinilmiştir.

Romatik ateşli olgularda, konjestif kalp yetmezliği yapacak derecede ağır bir kardit durumu yoksa, sadece salisilat kullanılır ve salisilemi 25–35 mg/dl arasında tutulacak şekilde ilacın dozu ayarlanır. Genellikle günde 5–8 g aspirin verilmesi yeterli olmaktadır; bu doz 4–6'ya bölünerek uygun intervallerle verilir. Çocuklarda tedaviye günde 100–125 mg/kg dozu ile başlanır; bu dozda bir haftayı aşmamak üzere verilir. Dozun yeterli olması koşuluyla 48 saat içinde hastalığın eklem ve genel belirtilerinde düzelme başlar. Doz daha sonra, giderek günde 60 mg/kg'a düşürülür ve bu düzeyde yeterli bir süre verilir. Plazma salisilat düzeyini izleme olanağı yoksa, aspirin ototoksisite (iç kulakla ilgili toksisite) gibi intoksikasyonun erken işaretlerini oluşturacak kadar yüksek dozda verilir. Ancak bazen intoksikasyonun, bu ön belirtiler oluşmaksızın ortaya çıkabileceği hatırda tutulmalıdır.

Romatik ateş olgularında kardit varsa ve belirtileri 4 günlük salisilat tedavisi ile kontrol altına alınamamışsa glukokortikoid tedavisine geçilir. Konjestif kalp yetmezliği gelişen olgularda da bu son ilaçla tedavi yapılır.

Aspirin **radyasyona bağlı diyare**nin tedavisinde de kullanılabilir. Bu indikasyondaki terapötik etkinliğinin barsakta prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. Besin alerjisine bağlı diyarede de yararlı olabilir. Aspirin son zamanlarda katarakt gelişmesini önlemek amacıyla kullanılmaya başlanılmıştır; bu indikasyonda vücut sıvılarında triptofan düzeyini düşürerek etkili olduğu ileri sürülmüştür; ancak onaylanmış bir indikasyon değildir. Aspirinin diğer kullanılış yerleri NSAİİ'lerin klinik farmakolojisi bağlamında ileride sunulmuştur. (bkz. s. 987)

1995'te yayımlanan bir retrospektif incelemede düşük dozda uzun süre aspirin kullananlarda **kolonda polipozis ve kolorektal kanser** meydana gelmesi riskinin önemli ölçüde azaldığı ve bu bakımdan maksimum etkinin haftada toplam 4-6 tablet alanlarda görüldüğü saptanmıştır.(Giovannuchi ve diğ.,1995) Bu etkinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak, insanda adenokarsinom dokusunda COX-2 ekspresyonunun belirgin derecede arttığı görülmüştür. COX-2 üretiminin özofagus, mide ve pankreas kanserinde de arttığı bulunmuştur. Buna karşın COX-2 inhibitörlerinin bu etkisinin bu grup ilaçlarının hepsini kapsamadığını ve bu etkinin siklooksijenaz inhibisyonundan bağımsız olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. NSAİİ'lerin antianjiojenik etkisinin de sözkonusu etkiye katkısı olabilir.

NSAİİ'leri uzun süre alan hastalarda **Alzheimer hastalığı** gelişmesi riskinin azaldığı ve NSAİİ alımı ile Alzheimer başlaması ve ağırlığı arasında ters orantı bulunduğu saptanmıştır. Bu etkinin mekanizması da tam olarak bilinmemektedir.

Sodyum salisilat: Barsak–kaplamalı tabletler şeklinde kullanılır. Bu şekilde, mide–barsak kanalından absorpsiyonu geç olduğu için çabuk tesir istenilen **akut ağrılı durumlarda tercih edilmez.** Romatik ateşte sodyum salisilat, aspirin için belirtilen dozlarda kullanılır. Bazı kliniklerde doz günde 10–12 g'a kadar çıkarılmaktadır. Sodyum salisilatın i.v. verilmeye özgü injeksiyonluk solüsyonları da vardır. **Barsakta açılan kaplamalı tablet*** şeklinde verilen salisilatın ve aspirinin gastrik yan tesirleri, tamponlanmış aspirin tabletlerininkinden bile hafif olur. Bu şekilde tek doz verilen aspirinin analjezik etkisi geç başlar; fakat daha uzun sürer.

Salisilik asid: Solüsyon veya pomad şeklinde lokal kullanılır. Ciltte keratolitik (keratin tabakasını inceltme) özelliği olduğundan antimikrobik veya kortikosteroid içeren cilt merhem veya kremlerine, özellikle ciltte hiperkeratoz olması durumunda katılabilir. Cilt üzerindeki uygulama yerinden absorbe edilebilir. Bu şekilde, zehirlenmeye neden olabilme riski vardır. **Metilsalisilat** kontrirritan olarak cilde sürülmek suretiyle kullanılabilir. O da citten absorbe edilir ve salisilik asidden daha toksiktir. **Fenilsalisilat** güneş yanığını önlemek için pomad şeklinde kullanılır.

Mesalazin (5–Aminosalisilat) ve benzerleri: İdiyopatik inflamatuvar kalın barsak hastalıklarında ağızdan ve rektal kullanılır (bkz. 37. Konu).

* İngilizcesi enteric coated tablettir. Mide suyuna dirençli anlamında gastrorezistan tablet de denilir.

SALİSİLATLARIN ÖZEL VE DİĞER ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLARLA ORTAK YAN TESİRLERİ

Salisilatların **bazı yan tesirleri kendilerine özgüdür;** fakat gastrointestinal ve renal yan tesirler ve hemostaz ve yara nedbeleşmesi ile ilgili yan tesirler kural olarak **bütün non-steroidal antiinflamatuvar analjeziklerde vardır.** Bu nedenle aşağıdaki yan tesirlerden bazıları **bütün bu ilaçları kapsayacak şekilde ve daha ayrıntılı sunulmuştur.**

1. Gastrointestinal kanal irritasyonu, kanaması ve ülserojenik etki:

Salisilatlar ve diğer antiinflamatuvar analjezikler, başta mideninki olmak üzere, gastrointestinal mukozayı tahriş ederler ve çeşitli lezyonlara neden olurlar. Mide mukozasında epitel dökülmesi ve yüzeyel peteşiler yaparlar ve mideden gizli kan kaybını artırırlar. Bu akut mukoza zedelenmesi belirtileri, tedavinin 1. veya 2. haftası içinde ortaya çıkabilir. Tedavi uzarsa ülser ve ona bağlı kanamalar meydana gelir; bunlar genellikle tedavinin ilk 3 ayından sonra ortaya çıkarlar. 1990 yılında yapılan bir yayında A.B.D.'de 15 milyon kadar kişinin kronik olarak NSAİİ kullandığı ve kronik kullananların % 20 kadarında ülser oluşacağı kestirilmiştir (Fries ve diğ., 1990). Sözkonusu ilaçların yaptığı mukoza lezyonlarının tümüne, **"analjezik (veya NSAİİ) gastroenteropatisi"** adı verilir. Özellikle enterohepatik siklusa giren indometasin gibi NSAİİ'ler ince barsağın yukarı kısmında da mukoza lezyonu ve uzun süre kullanılıyorlarsa ülser ve kanama yapabilirler. Eritrositleri radyoaktif krom ile işaretlemek suretiyle yapılan incelemelerde ufak dozda alınan aspirin'in bile mideden gizli kanamalara neden olduğu ve günde 1–3 g aspirin alan normal deneklerin % 50–70'inde günde 2–6 ml miktarında gizli kanama meydana geldiği saptanmıştır. Aktif ülseri olan hastalarda aspirin'in kısa süre kullanılışı bile ülseri kötüleştirir ve masif kanamaya neden olabilir.

Aspirin ve benzeri antiinflamatuvar ilaçların yaptığı **ülser,** peptik ülser hastalığından farklı olarak, **sıklıkla midede olur** ve olguların sadece % 10–25'inde duodenumda meydana gelir. Özellikle kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülür. Daha önce geçirilmiş peptik ülser veya gastrointestinal kanama öyküsü, dozun artması ve kullanma süresinin uzaması, birden fazla NSAİİ kullanılması, diğer ülserojenik ilaçların (glukokortikoidler, mukozit yapan kanser ilaçları ve kolşisin gibi) veya oral antikoagülanların birlikte alınması, fazla alkol alımı, sigara tiryakiliği, genel durumun düşkün olması **ilaca-bağlı ülser riskini artırır.** İlginç olarak bu tür ülser olgularının yarıdan fazlası semptom vermez ve olguların büyük bir bölümünde, ülser bulunduğunu gösteren ilk belirti kanama veya perforasyon olur. 3–6 ay düzenli NSAİİ alanlarda, semptomatik ülser, büyük kanama ve perforasyon insidensi % 1 olarak kestirilmiştir. Bir yıl düzenli alanlarda insidens % 2–4'e çıkar.

Aspirinin ve diğer NSAİİ'lerin mide mukozasını bozması ve bu arada PGI_2 ve PGE_2 sentezini inhibe ederek bu koruyucu faktörlerin düzeyini ve mide mukozasında kan akımını azaltmaları mukoza ile direkt temasları halinde; başka yoldan sistemik olarak kullanılmalarına göre daha fazla olmaktadır. Deneysel olarak insana i.v. verilen veya barsakta açılan kaplamalı tablet şeklinde verilen aspirinin de mide mukozası üzerinde olumsuz etki yaptığı bildirilmiştir. Ağızdan alman aspirinin mide-barsak mukozasını bozmasında prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonu yanında lokal tahriş yapması da rol oynar. Yemeklerle birlikte alınması, sütle alınması ve bol su (en az bir bardak dolusu su) ile alınması, mide tahrişini azaltır. Tamponlanmış aspirin tabletinin mide mukozası üzerindeki toksik etkisi aspirininkinden çok farklı değildir. Yukarıda mide için belirtilen lezyonlar ve olaylar daha seyrek olarak ince barsağın üst kısmında da ortaya çıkabilir.

Gastrointestinal yan tesir oluşturma potansiyeli bakımından halen etraflı incelenmiş olan NSAİİ'ler **dört kategoriye ayrılırlar :** (i) Ketorolak, indometasin, azapropazon, piroksikam ve tolmetin en riskli olanlardır, (ii) aspirin, naproksen, fenoprofen ve sulindak ortada yer alırlar ve (iii) ibuprofen, diklofenak, etodolak ve diflunisal daha az ve genellikle hafif gastrointestinal yan tesir yapar. (iv) Özgül COX-2 inhibitörleri, özgül veya selektif-olmayan NSAİİ'lere göre daha az gastrointestinal yan tesir yaparlar.

Aspirin ve benzeri ilaçlar aktif ülseri olan hastalarda kontrindikedir. Alkollü içkilerle birlikte alınmaları halinde bu ilaçların sözkonusu yan tesirleri yapma olasılıkları ve lezyonun derecesi artar.

Aspirin ve sodyum salisilat yaptıkları tahriş nedeniyle, bulantı, kusma, epigastriyumda şişkinlik duyumsama ve dispepsiye de neden olurlar. Yüksek dozda salisilat alındığında bulantı ve kusma kısmen, "chemoreceptor trigger zone"un stimülasyonuna bağlıdır.

Antiinflamatuvar ilaçların sindirim kanalı üzerindeki zararlı etkisi mide ve duodenuma kısıtlı kalmaz; bu ilaçlar ince ve kalın barsağı da bozabilirler. Ancak bu kısımlarda yaptıkları ülser, kanama ve kolit insidensi, gastroduodenal lezyonlarınkine göre çok daha düşüktür. Kolon divertükülü olan veya inflamatuvar kolitli hastalar bu ilaçların ülser yapıcı etkisine özellikle duyarlıdırlar; bu ilaçlar divertikül perforasyonu yapabilirler. Uzun süren antiinflamatuvar analjezik tedavisinin ince barsakta diyafram benzeri, iltihaba- bağlı ve ülserli mültipl daralmalar yaptığı son zamanlarda saptanmıştır.

NSAİİ'lerin gastrointestinal yan tesirlerini önlemek ve tedavi için yaklaşımlar: NSAİİ'lerin çeşitli yan etkileri arasında gastroenteropatik olumsuz etkileri, tedavide en fazla sorun yaratan ve zaman zaman tedavi protokollerinin değiştirilmesine neden olabilen yan tesirlerdir. Bunları önlemek ve oluşmuşsa tedavi etmek için çeşitli yaklaşımlar gündeme gelmiştir. NSAİİ'lerle birlikte proton pompası inhibitörlerini, histamin H_2- reseptör antagonistlerini, sukralfatı ve oral etkili metilli bir prostaglandin E_1 analoğu olan misoprostolu kullanmak bu yaklaşımlardan bazılarıdır. Bu amaçla; NSAİİ'lerin barsakta açılan kapla-

malı şekillerinin kullanılması da gastrointestinal yan tesir riskini kısmen azaltır. Sayılan ilaçların bazılarının profilaktik, bazılarının ise terapötik etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca bazıları gastrik ülserasyonlarda etkiliyken, bazıları duodenal ülserasyonda etkili olmakta, bazıları ise her iki endikasyonda da kullanılabilmektedir. Sukralfatın NSAİİ'lere bağlı gastrointestinal semptomları azalttığı gösterilmiştir. Mide lezyonlarına pek etkili değildir; duodenum lezyonlarını düzeltir. H_2-reseptör antagonistleri ve özellikle ranitidin bu bakımdan büyük ölçüde incelenmiştir; bunlar da en fazla duodenum lezyonlarını önlerler, mide mukozası hasarına karşı daha az başarılıdırlar. Pompa inhibitörlerinin etkililiği, H_2-reseptör blokörlerininkine benzer. Misoprostol, birlikte verilen NSAİİ'lerin yapacağı mide ülserini etkili şekilde önler; bu bakımdan sukralfata ve ranitidin'e üstün bulunmuştur, ancak kolik ve diyare kullanımını kısıtlayabilir.

NSAİİ ve H.pylori infeksiyonu gastrointestinal ülser ve kanama için bağımsız risk faktörleridir. NSAİİ tedavisine başlanacak hastalarda, varsa, önce H.pylori'ye karşı tedavi yapılarak bunun eradike edilmesi ileride NSAİİ'ye bağlı riski azaltır.

2. Kan ve hemostaz: Aspirin ufak dozda alındığında daha önce belirtildiği şekilde, trombositlerin agregasyonunu inhibe eder ve kanama zamanını (süresini) uzatır. Heparin'in ve oral antikoagülanların antikoagülan etkisini potansiyalize eder. Yüksek dozda verildiğinde karaciğerde protrombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin (faktör VII, IX ve X ve fibrinojenin) sentezini doza bağımlı bir şekilde azaltır ve bu azalma K vitamini ile tersine çevrilebilir; protrombin zamanını ve koagülasyon zamanını uzatır. K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı veya konjenital pıhtılaşma bozukluğu olanlarda aspirin kullanılmasından sakınmak gerekir. Oral antikoagülanlarla tedavi edilenlerde aspirin dikkatli bir şekilde ve antikoagülanın dozunu yeniden ayarlamak suretiyle kullanılmalıdır. Fibrinojen düzeyini düşürmesi nedeniyle, romatoid artrit, romatik ateş ve benzeri durumlarda yükselmiş olan **eritrosit sedimentasyon hızı** aspirin tedavisi ile düşürülür. Kronik aspirin alanlarda **postoperatif kanama**yı önlemek için aspirinin elektif bir ameliyattan bir hafta önce kesilmesi gerekir.

Antiinflamatuvar etkili bütün analjezikler antitrombositik etkileri nedeniyle hemostazı yavaşlatırlar ve kanama süresini uzatırlar. Ancak uzama aşırı derecede olmaz ve kanama zamanı genellikle, sağlıklı kontrol bireylerdeki kanama zamanı aralığının ötesine değil, üst kısmına kayar ve normal aralığın üst sınırını genellikle geçmez. Şurası da belirtilmelidir ki artma fazla olmasa da, perioperatif olarak verilen antiinflamatuvar analjezikler ameliyat yerinden kan sızması olasılığını artırırlar.

Aspirin ve sodyum salisilat günde 900–2400 mg dozunda verildiklerinde **kanın fibrinolitik etkinliğini** dozabağımlı bir şekilde artırır; bu trombolitik etkinin kaynağı, trombus içindeki polimorfonükleer lökositlerin fibrinolitik etkinliğinin adıgeçen ilaçlar tarafından aktivasyonudur.

3. Alerjik reaksiyonlar: Aspirin alanlarda seyrek olarak alerjik reaksiyon gelişir. Bunun başlıca iki tipi vardır. Birinci tipi astma nöbeti şeklinde olur ve daha ziyade bronşiyal astma, vazomotor rinit ve burun polipozisi bulunan hastalarda ortaya çıkar. (bkz. 52. Konuda) Bu tip astmanın literatürde, **"aspirine duyarlı astma"** olarak bilinmesine karşın, prostaglandin sentezini inhibe eden diğer NSAİİ'lerle de oluşmaktadır. Bu tip astması olan hastalarda, siklooksijenaz inhibisyonundan sonra, mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, düzeyleri artan sisteinil lökotrienler sorumlu tutulmaktadır. Bu hastaların idrarlarında ve periferik kan lökositlerinde aspirin alınmasından sonra sisteinil lökotrienlerin artttığı gösterilmiştir. Diğer tipi ürtiker veya anjiyoödem şeklinde olur. Astmalı olduğu bilinenlerde NSAİİ'ler dikkatle kullanılmalıdır; aspirine duyarlı astması olanlarda COX inhibitörü etkinliği düşük olan parasetamol ve metimazol düşünülebilir.

4. Solunum: Salisilatlar terapötik dozlarda alındıklarında solunum merkezini hafif stimüle ederler, solunum sayısını ve daha az derecede olmak üzere ventilasyon hacmini artırırlar. Arteriyel kanda Pa_{CO2}'de azalma yapmazlar, çünkü bu ilaçların kenetsizleme (uncoupling) yapması nedeniyle vücutta, O_2 tüketimi artar ve böylece karbon dioksid oluşumunun artması Pa_{CO2}'nin azalmasını önler. Fakat solunum merkezini deprese eden bir ilaç verilirse (barbitüratlar gibi), sonuncu etki egemen duruma geçer ve respiratuvar asidoz gelişebilir. İnsanda plazmada 30–35 mg/dl gibi toksisite sınırındaki salisilat düzeyinde, solunum merkezi stimülasyonu belirgindir (bu düzeye romatik ateş tedavisinde çıkılabilir) ve solunumun dakika hacmi artmıştır; Kussmaul tipi solunuma benzeyen hızlı ve derin bir solunum vardır. Alveoler havada ve arteriyel kanda Pa_{CO2} düşmüş olup belirgin bir alkaloz gelişmiştir. Bunu kompanse etmek için idrarla HCO_3^- ve onunla birlikte Na^+, K^+ ve su kaybı artar. Salisilat düzeyi daha da yükselirse (50 mg/dl gibi), solunum merkezi ve vazomotor merkez deprese edilir. Asidoz, damarlarda dilatasyon ve dolaşım kolapsı meydana gelir. Asidoz kısmen respiratuvar nitelikte ve kısmen de, salisilatlar ve onların asid metabolitlerinin birikmesi nedeniyle, metabolik niteliktedir. Bu sırada hücre potasyumunun mobilizasyonu sonucu hiperkalemi ortaya çıkabilir.

5. Kardiyovasküler sistem: Salisilatların kalp ve damarlar üzerine klinikte erişilen yüksek konsantrasyonlarda bile direkt bir etkisi yoktur. 20 mg/dl veya daha yukarı konsantrasyonlarda, salisilat doku suyunun mobilizasyonuna neden olarak, dolaşan kan hacmini ve kalbin atış hacmi ile birlikte işini artırır. Bu durum romatik karditli hastada akut konjestif kalp yetmezliği oluşmasına neden olabilir. Daha yüksek konsantrasyonlarda, hiperkalemiye bağlı EKG değişmeleri ortaya çıkabilir. Su mobilizasyonu nedeniyle salisilatlar yüksek dozda verildiklerinde terlemeyi artırabilirler.

Aspirin ve diğer NSAİİ'ler (COX–2 inhibitörleri dahil), prostaglandin sentezini inhibe etmelerine bağlı antinatriüretik etkileri, su ve tuz retansiyonu yapmaları ve va-

zokonstriksiyona eğilim yaratmaları nedeniyle **hipertansiyonlu hastalarda** kan basıncı yükselmesi olasılığını artırırlar. Olasılık yaşlı hastalarda daha fazladır. Hemen hemen tümü hipertansiyonlu olan 1324 kişiyi kapsayan 54 denemenin meta–analizi, hipertansiyonlu hastalarda NSAİİ'lerin kan basıncını yükselttiğini doğrulamıştır. Ancak normal kimselerde yükselme olmamıştır. Hipertansiyonlu hastada kan basıncında en fazla yükselme yapan ilaçların indometasin ve naproksen olduğu bulunmuştur. Altmışbeş veya daha yaşlı olan ve kısa bir süre önce antihipertansif ilaçla tedaviye başlayan 9411 hipertansiyon hastasını ve kontrol grubunu kapsayan bir olgu–kontrol incelemesinde, antihipertansif tedaviye başlayanların çoğunun NSAİİ kullanmakta olan hastalar olduğu bulunmuştur (Gurwitz ve diğ., 1994). NSAİİ kullanmanın söz konusu durumda tedaviye başlama gereğini % 66 artırdığı saptanmıştır. NSAİİ'lerin su ve tuz retansiyonu yapması seyrek de olsa yaşlılarda konjestif kalp yetmezliği gelişmesini tetikleyebilir.

Gastrointestinal yan etki olasılığı daha düşük olduğu için tedaviye giren COX-2 inhibitörlerinin, klasik NSAİİ'lerden farklı olarak ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler yan etkiler oluşturduğu bildirilmiştir. Sözkonusu etkinin "grup" etkisi olabileceği konusunda ipuçları bulunmaktadır ve belirtilen ciddi yan etkileri nedeniyle farklı kimyasal yapıda olan çeşitli COX-2 inhbitörleri tedaviden çekilmiştir. "COX-2 inhibitörleri" başlığında bu konuyla ilgili daha ayrıntılı bilgi verilmiştir

6. Salisilizm: Romatik ateş veya romatoid artrit olguları gibi yüksek dozda salisilat alan kimselerde ortaya çıkan orta derecede bir salisilat zehirlenmesi tablosudur. Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, görme bulanıklığı, işitme kaybı ve kulak çınlaması, hiperventilasyon, bulantı, kusma ve bazen diyare ile kendini gösterir. Aspirine bağlı işitme kaybı, ilaç kesildikten sonra geçer. İşitme kaybı ve kulak çınlaması aspirin intoksikasyonunun erken işaretleri olarak kabul edilir. Doz daha da fazlalaşırsa dispne, abuksabuk konuşma, eksitasyon, mani, halüsinasyon ve deliryum ile karakterize ağır zehirlenme tablosu belirir. Hipoalbüminemili hastalarda salisilizm belirtileri daha düşük dozlarda ortaya çıkar.

7. Ürik asid ve glukoz metabolizması: Salisilatlar ufak dozlarda verildiklerinde böbreklerden ürik asid itrahını azaltarak, bu maddenin kandaki düzeyini yükseltirler. Probenesid ve sulfinpirazon'un ürikozürik etkisini antagonize ederler. Günde 5 g veya daha yukarı dozda verildiklerinde ürikozürik etki yaparlar; bunun terapötik değeri yoktur. Normal bir insanda, yüksek dozda alınan salisilat olasılıkla sempatik bir etkiyle adrenal medulladan katekolamin salgılatarak glikojenoliz, hiperglisemi ve glukozüri yapabilir. Diabetes mellitus'lu bir hastada ise aynı dozlarda verilen salisilat, aksine glukoz ütilizasyonunu artırır ve glisemiyi düşürür; insülin gereksinimini azaltabilir. **Çocuklarda** salisilat intoksikasyonu sırasında hiperglisemi değil, hipoglisemi oluşur.

8. Hepatotoksik etki: Aspirin'in ve diğer NSAİİ'lerin (özellikle nimesulid, parasetamol ve sulindakın) hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Bu etkisi çocuklarda erişkinlerdekinden daha belirgindir. Yüksek dozda salisilat tedavisi sonucunda plazmada oluşan 25–30 mg/dl konsantrasyonlarında karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması görece sık görülen bir bulgudur. Nadir görülen bir hepatoensefalopati türü olan Reye sendromu ile aspirinin ilişkisine s.848'de değinilmiştir. Diğer ilaçların hepatotoksik etki potansiyeli, fenilbutazon ve parasetamol hariç, düşüktür.

9. Antinatriüretik etki ve böbrek zedelenmesi: Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (COX–2 inhibitörleri dahil), böbrekte PGE_2 ve PGI2 sentezini inhibe ederek glomerüler filtrasyon hızını ve böbrek kan akımını azaltabilirler; böbrek tubuluslarında Na^+ ve su reabsorpsiyonunu artırabilirler ve itrahını azaltabilirler (antinatriüretik etki). Bu etkilere bağlı olarak vücutta **tuz ve su retansiyonu** yapabilirler. Yüksek dozda ve özellikle predispozisyon yapan bir durum varsa (yaşlılık gibi), akut böbrek yetmezliğine neden olabilirler. Ancak normal durumda böbrek kan akımı ile su ve tuz reabsorpsiyonu üzerinde; renal prostaglandin–prostasiklin sisteminin tonik etkisi belirgin olmadığından, aspirin'in ve benzeri ilaçların yukarıda sözü edilen renal etkileri de belirgin değildir. Öte yandan kanama, dolaşım şoku, böbrekte iskemiye yol açan bozukluklar ve konjestif kalp yetmezliği gibi dolaşan kanda anjiotensin ve katekolaminlerin düzeyinin yükseldiği ve böbrek damarlarında vazokonstriksiyon oluştuğu durumlarda veya diyetle fazla miktarda tuz alındığı zaman böbrekler "stres" altına girer ve böbrekte prostaglandin–prostasiklin sisteminin tonik etkinliği adaptif olarak artar. Bu durumda aspirin ve diğer antiinflamatuvar analjezik ilaçların antinatriüretik etkisi ve diğer renal yan tesirleri belirginleşir. Aynı olay anestezi ve büyük cerrahi girişim gibi stres yaratan durumlarda da ortaya çıkabilir.

Tiazidler, furosemid ve benzeri diüretik ilaçların natriüretik etkilerine, onların renal prostaglandin E_2 ve prostasiklin sentezini artırmalarının katkısı vardır; bu nedenle, adı geçen ilaçlar ile aspirin ve diğer NSAİİ ilaçlar (sulindak hariç) birlikte alındıklarında onların natriüretik, diüretik ve antihipertansif etkinlikleri genellikle azalır. Uygulamada, bu şekilde istenmeyen etkileşmelerin önlenmesi gerekir. Antiinflamatuvar ilaçlar su ve tuz retansiyonu yapmaları nedeniyle, daha önce değinildiği gibi, hipertansiyonlu hastalarda kan basıncında artma yapabilirler ve **antihipertansif ilaçlara direnç oluşmasına** yol açabilirler. Bu ilaçlarla uzun sürecek tedaviye başlanırken antihipertansif ilacın dozunu artırarak doz ayarlaması yapılması gerekebilir. Uzun süre aspirin kullanılması, papilla nekrozu ve analjezik nefropatisinin diğer lezyonları gibi kalıcı böbrek bozuklukları yapabilir (bkz. s.850). Aspirin, spironolakton'un tübül hücresinde reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek onun diüretik etkisini azaltır.

10. Yara nedbeleşmesi: Antiinflamatuvar analjezik ilaçların yara nedbeleşmesi üzerindeki etkileri deney hayvanlarında ve genellikle aspirin dışındaki ilaçlar kullanıla-

rak incelenmiştir. Bazı hayvan modellerinde elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. Kornea nedbeleşmesi ve kemik remodeling'i üzerinde belirgin bir etkileri saptanmamıştır (Mather ve diğ., 1992). Deneysel gastrointestinal anastomozların nedbeleşmesini geciktirdikleri bulunmuştur. İntestinal anastomozlarda kolajen yıkımını artırabilirler. Tavşanlarda günlük diklofenak injeksiyonları ile ileum anastomozlarının kaynaşmasının bozulmasına ve sonuçta peritonit oluşmasına bağlı olarak mortalitenin arttığı bulunmuştur; ilaç uygulanan hayvanlarda anastomozun tensil kuvvetinin (gerilmeye dayancının) azaldığı bulunmuştur (de Sounsa ve diğ., 1991). Sağlam gönüllülerde, gastroduodenal mukoza biyopsisine bağlı lezyonun nedbeleşmesinin 1 hafta antiinflamatuvar analjezik uygulanması sırasında geciktiği saptanmıştır (Stadler ve diğ. 1991).

Nedbeleşmenin sürdürülmesinde nedbe dokusundaki hücrelerde COX-2 enziminin indüklenmesi rol oynar. NSAİİ'lerin yukarıda sayılan olumsuz etkilerinin bu enzimi inhibe etmelerine bağlı olduğu sanılmaktadır.

11. Aspirin ve gebelik: Aspirin gebeler tarafından alındığında fötal dolaşıma önemli ölçüde geçer. Gebeliği sırasında sık olarak aspirin kullananlarda fötusta malformasyon oluştuğu bildirilmemiştir. Gebe maymunlara yüksek dozda uygulandığında malformasyon oluşturur. Son zamanlarda fazla sayıda denekte yapılan bir olgu–kontrol incelemesinde gebeliğin ilk trimestrinde aspirin kullanılmasının konjenital kalp defekti riskini artırmadığı saptanmıştır (Werler ve diğ., 1989). Ancak, insanların ve deney hayvanlarının gebelik sırasında uzun süre aspirin ve benzeri ilaçlara maruz kalmaları, bebekte veya hayvan yavrusunda sürekli pulmoner hipertansiyon oluşturabilir. Doğuma yakın kısa süre maruz kalındığında bile ductus arteriosus erken kapanır; bu durum pulmoner hipertansiyona katkıda bulunur. Gebeliğin son altı ayı sırasında sürekli aspirin alan kadınlarda, gebeliğin 10 güne kadar uzadığı ve doğum eyleminin uzun sürdüğü bildirilmiştir. Gebeliği sırasında uzun süre aspirin alanlarda anemi, antepartum hemoraji ve pre-eklampsi insidensi artar. Doğumdan birkaç gün önce aspirin alan kadınlarda doğum ve doğum sonu kanamaları artar; yenidoğanda intrakranyal kanama insidensi yükselir ve doğum aletli yapılmışsa yenidoğanın cildinde kolayca lokal ekimoz oluşabilir. Yukarıda belirtilen çeşitli yan tesirler gebenin uterusunda, bebeğin akciğer dolaşımında ve her ikisinin de trombositlerinde prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlı olduğu için gebelik sırasında sadece aspirini değil, **diğer siklooksijenaz inhibitörü antiinflamatuvar ilaçları** da uzun süre ve **doğuma yakın dönemde kısa süre bile olsa kullanmaktan kaçınmak tavsiye edilir.** Kural olarak gebeliğin son üç ayında bu ilaçlar alınmamalıdır; onların yerine parasetamol (asetaminofen) kullanılabilir. NSAİİ alınması gerekli ise **doğumdan önceki hafta kesilmelidir.** Aspirin alınması yenidoğanda plazmanın serbest bilirubin konsantrasyonunu artırabilir.

Öte yandan, günde 60–150 mg gibi çok küçük dozda aspirinin, gebeliğe bağlı hipertansiyonu (pre–eklampsiyi) önlediği bildirilmiştir (bkz. 45. Konu).

12. Aspirin ve emzirme: Emziren annelerin, aspirin ve diğer antiinflamatuvar analjeziklerin çoğunu kullanması tavsiye edilmez. Glüküronat konjügatı şeklinde süte geçen salisilat, bebeğin midesinde hidroliz edilerek barsaktan absorbe edilebilir. Bu konuda yayınlanmış fazla bir bilgi yoktur. Ancak günde 2.4 g aspirin alan bir annenin emzirdiği bebekte sütten, metabolik asidoz yapacak kadar aspirinin absorbe edildiği ve indometasin alan annenin emzirdiği bebekte grand mal tutarık meydana geldiği bildirilmiştir. Uzun etki süreli analjeziklerin de (naproksen gibi) emzikli kadınlar tarafından kullanılmaması gerekir; buna karşılık ibuprofen, diklofenak veya flurbiprofen gibi eliminasyon yarılanma ömrü kısa, metabolitleri inaktif ve süte az miktarda geçen analjezikler kullanılabilir. Ancak antiinflamatuvar analjeziklerin emziren kadınlarda tümüyle sakınılması gerektiğini kabul eden tıbbi çevreler de vardır.

13. Kondrotoksik etki potansiyeli: Antiinflamatuvar analjeziklerden bazılarının (salisilatlar ve indometasin gibi), normal veya osteoartritli hastaların kıkırdak dokusu üzerinde yapılan in vitro incelemelerde, glikozaminoglikan sentezini bozduğu ve kıkırdak matriksinin temel maddesi olan proteoglikan'ın kaybını artırdığı saptanmıştır. İn vitro incelemeler sözkonusu ilaçlardan bazılarının kıkırdağı tahrip edebildiğini göstermiştir. Öte yandan osteoartrit ve romatoid artritte iltihap olayı da proteoglikan üretimini bozduğundan ve ekstraselüler matriksin rezorpsiyonunu artırdığından, antiinflamatuvar ilaçların kıkırdak–koruyucu indirekt etkileri de vardır. Oksikamların kıkırdakta proteoglikan ve kollajen yıkımını azalttığı in vitro gösterilmiştir. Sayılan olumsuz gözlemler nedeniyle osteoartrit gibi

TABLO 66.1
Gebelikte prostaglandin sentezi inhibitörü ilaç kullanmanın neden olduğu durumlar[1]

A. Gebe ile ilgili olaylar	B. Fötus ve yenidoğanla ilgili olanlar
— Gebeliğin uzaması	— Hemostaz anormallikleri
— Doğum eyleminin uzaması	— İntrakranyal kanama insidensinin artması
— Doğumdan önce, doğumda ve sonra kan kaybının artması	— Ductus arteriosus'un erken kapanması
— Anemi	— Sürekli pulmoner hipertansiyon
— Pre–eklamptik toksemi	

1. Byron, 1987'den alınmıştır.

kıkırdak yıkımının belirgin olduğu durumlarda antiinflamatuvar ilaçların, belirgin ağrısı olan durumlar dışında, uzun süreli kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Bir prostaglandin analoğu olan misoprostol'un, in vitro deneylerde ve in vivo deneysel artrit modellerinde sözkonusu ilaçların kıkırdak yıkımı üzerindeki etkisini tersine çevirdiği gösterilmiştir.

14. Tiroid üzerine etkisi: Salisilatlar, plazma proteinlerine bağlı tiroksin ve triiyodotironin'i bağlanma yerinden atarlar ve onların dolaşan kandan uzaklaştırılmasını hızlandırırlar. TSH salgılanmasını inhibe ederek tiroidin iyod alımını (uptake'ini) düşürürler. Bu etkiler hafif olup tiroid fonksiyonunda belirgin bir bozukluğa neden olmaz.

15. Kısırlık: Bazı NSAİİ'lerin kadınlarda uzun süre kullanılması kısırlık yapabilir. İlacı kesince geçer.

16. Reye sendromu: Bu sendrom yağlı karaciğer dejenerasyonunun eşlik ettiği bir akut ensefalittir. Çocuklarda nadir görülen akut nörolojik hastalıklardan biridir. Viral infeksiyonlar sırasında aspirin kullanılması ile Reye sendromu oluşması arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır; bununla beraber A.B.D.'de aspirin müstahzarlarının üzerine, bu ilacın suçiçeği ve influenza olan çocuklar ve adolesanlarca doktora danışmaksızın kullanılmamasını belirten bir ikazın konulması, Mart 1986'dan itibaren zorunlu tutulmuştur. Bu ülkede daha sonra yayımlanan ve Halk Sağlığı Servisi tarafından düzenlenmiş olan bir epidemiyolojik inceleme, salisilatların (özellikle aspirin'in) alınması ile Reye sendromu oluşması arasında istatistiksel olarak sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir (Hurwitz ve diğ., 1987). Reye sendromu riskinin doza bağımlı olarak arttığı bulunmuştur. Aspirinin, Kawasaki sendromu (ateş, döküntü, lenfadenopati ve poliarteritin eşlik ettiği seyrek görülen ve ölümcül olabilen [%1>] ağır bir çocuk hastalığı) gibi mutlaka aspirinle tedavisi gereken durumlar dışında **16 yaş altındaki çocuklarda kullanılmaması** tavsiye edilir. Sendromun, aspirinin olasılıkla genetik predispozisyonu olanlarda belirli mitokondriyel enzimleri inhibe etmesine bağlı olduğu varsayım olarak ileri sürülmüştür. Japonya'da yapılan başka bir epidemiyolojik inceleme sözkonusu ilişkiyi doğrulamamıştır (Heubi ve diğ., 1984). Reye sendromu yukarıda belirtildiği gibi nadir görülen bir hastalıktır. A.B.D.'de 18 yaşından küçüklerde yüzbinde 0.58–0.88 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Sözü edilen tartışmalı durum çocuklarda viral infeksiyonlar esnasında aspirin yerine, parasetamol ve ibuprofen kullanılmasını artırmıştır.

Salisilat zehirlenmesi

Aspirin'in fazla kullanılan ve her evde bulunan bir ilaç olması nedeniyle, özellikle çocuklarda, kazaen fazla miktarda aspirin alınmasına bağlı zehirlenmeler sık görülür. Salisilat zehirlenmesine salisilizm belirtileri, (bkz. s.847), hipertermi, asidoz, dehidratasyon, ciltte döküntüler ve çocuklarda ilave olarak hipoglisemi eşlik eder. Hipertermi salisilatların hücrelerde "oksidasyon-fosforilasyon ikilisinde kenetsizleme" yapmasına bağlıdır. Ölüm koma içinde solunum ve dolaşım depresyonu sonucu olur. Tedavisi için: (i) Hipertermi ve dehidratasyon düzeltilir. (ii) Asidoza karşı 2–4 mmol/kg i.v. sodyum bikarbonat infüzyonu yapılır; bu, salisilat itrahının artmasına da neden olabilir. Ancak salisilat zehirlenmesinde idrar pH'sini yeterli derecede yükseltecek kadar sodyum bikarbonat vermenin yararı yanında zararı da vardır; o nedenle itrahı artırma amacıyla bikarbonat verilmesi tartışmalı bir uygulamadır. İdrarı kalevileştirmek için asetazolamid verilebilir. (iii) Gerekirse hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz yapılır.

Hiperventilasyonu azaltmak için morfin, barbitürat veya benzerleri gibi solunumu deprese edici ilaçlar verilmemelidir; asidozu artırırlar.

Diflunisal

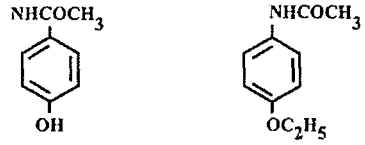
Salisilik asidin difluorofenil türevidir; vücutta salisilata metabolize edilmez. Aynı miktardaki aspirin veya parasetamol ile eşit-etkinlik gösterir. Ağrı kesici olarak (özellikle diş ağrısına karşı) başlangıçta 1 g ve daha sonra 8–12 saatte bir 0.5 g dozunda ağızdan verilir. En sık görülen yan tesirleri bulantı, dispepsi, karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklardır. Zayıf da olsa nefrotoksik ve hepatotoksik etki potansiyeli vardır.

2. PARA–AMİNOFENOL TÜREVLERİ

Bu grupta parasetamol (asetaminofen) ve fenasetin bulunur. Fenasetin ve aynı zamanda (yaklaşık 100 yıl önce) kullanılmaya başlanan asetanilid, yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle artık terkedilmiştir. Parasetamol, kronik kullanılış halinde bu grup ilaçların en az toksik olanıdır.

Parasetamol (Asetaminofen)

Parasetamol aspirininkine, yaklaşık olarak eşit derecede analjezik etki yapar. Antipiretik etkisi de onunkine yakın güçtedir; fakat aspirinden farklı olarak, antiinflamatuvar etkinliği oldukça düşüktür ve bu tür etkinlik gerektiren indikasyonlarda kullanılmaz. Ancak antiinflamatuvar ilaçların analjezik etkisini artırmak için onlarla birlikte kullanılabilir. Antitrombositik etkinliği zayıftır; kanama süresini değiştirmez. Parasetamol, benzeri diğer analjezik ilaçlardan farklı olarak, hipotalamus ve omurilik gibi peroksidlerden fakir ortamda, prostaglandin sentezini inhibe edebilir; antipiretik ve analjezik etkilerinin, sırasıyla, hipotalamus ve omurilik arka boynuzunda prostaglandin sentez ve salıverilmesini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Beyinde COX-1 ve -2 dışındaki siklooksijenazı inhibe etmesi santral analjezik etkisinde rol oynar. Periferdeki iltihabi dokular gibi peroksidden zengin



Parasetamol **Fenasetin**

ortamda siklooksijenazı inhibe edememesi antiinflamatuvar etkisinin olmamasını açıklayabilir.

Ağız yolundan alındığında parasetamol, çabuk absorbe edilir ve etkisi erken başlar; plazma düzeyi 1/2–1 saat içinde maksimuma erişir. Absorpsiyonu besinler tarafından azaltılır. Bir dozdan sonra analjezik etkisi 3–4 saat kadar devam eder. Parasetamol'in büyük kısmı karaciğerde glüküronik asidle ve sülfatla konjüge edilir ve böbreklerden bu şekilde itrah edilir. Olağan dozda eliminasyon yarılanma ömrü 2.4 saattir; non–lineer eliminasyon kinetiği göstermesi nedeniyle aşırı dozda 7.3 saate kadar çıkabilir. Gastrointestinal toksisitesinin düşüklüğü nedeniyle tam dozda, antiinflamatuvar analjeziklerin düşük (örneğin yarı) dozları ile kombine edilebilir.

Parasetamol'un, solunum, kardiyovasküler sistem ve asid–baz dengesi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Midede iritasyon ve kanama yapmaz. Protrombin sentezini pek etkilemez. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Aspirinin aksine oral antikoagülanlarla belirgin bir etkileşme göstermez. Aspirinden farklı olarak ürik asid itrahını etkilemez ve ürikozürik ilaçların etkinliğini azaltmaz.

Parasetamol suda fazla çözünen ve stabil kalan bir madde olduğu için, onu sıvı farmasötik şekiller içinde vermek mümkündür. Bundan dolayı, parasetamol özellikle bebek ve çocuklar için hazırlanan eliksir, şurup, süspansiyon vb. şekillerdeki sıvı analjezik müstahzarların yapımında kullanılır.

Parasetamol erişkinlere ve adolesanlara ağızdan 500–1000 mg dozunda verilir. Gerekirse bu doz 4–6 saatte bir tekrarlanır. Günlük maksimal dozu genellikle 4 g olarak kabul edilir, bazı kaynaklarda 3 g ve hatta 2.6 g olarak belirtilmiştir. Böbrek yetmezliği olanlarda ve alkoliklerde doz azaltılmalıdır. Yukarıda belirtilen dozda self–medikasyon için 5–10 günden fazla kullanılması tavsiye edilmez. Çocuklarda, hepatotoksisite potansiyeli daha düşük olduğu için kg başına verilen doz daha yüksektir; bir kezde 10 mg/kg dozunda verilir. 6–12 yaşlar arasında bir kezlik dozun 20–30 mg/kg'a çıkartılabileceği DSÖ'nün bir yayınında bildirilmiştir (Anonim, 1994b). Küçük çocuklara doktor tavsiye ettiği takdirde aşağıdaki dozlarda verilebilir: bir yaşından küçüklerde bir kezlik doz 60–120 mg ve 1–5 yaşlar arasında 120–250 mg'dır. Parasetamol yemek sırasında veya yemekten sonra alınırsa, biyoyararlanımı belirgin şekilde azalır; onun için aç karna alınması tercih edilir. Parasetamol oral dozuna eşit dozlarda rektal yoldan da verilebilir.

Bu ilaç aşırı dozda alındığında, **öldürücü akut karaciğer nekrozu** yaptığı bilinen az sayıdaki ilaçlardan biridir. İlaca bağlı fatal akut karaciğer nekrozu olgularının en başta gelen nedenidir. Hepatotoksik etken, parasetamolden karaciğerde oluşan bir oksidasyon ürünü olan N–asetil–p–benzokinonimin'dir (bkz. 12. Konu). Akut intoksikasyon sırasında ilk 24 saat zarfında bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi belirtiler oluşur. Sarılık ve diğer karaciğer yetmezliği belirtileri 2–3 gün sonra ortaya çıkmaya başlarlar. Bunlarla birlikte hepatik ensefalopati ve akut böbrek yetmezliği oluşabilir. Bir kezde 10 g veya daha yüksek miktarlarda vücuda girdiğinde belirgin akut karaciğer nekrozu sıklıkla oluşur. Bir kezde 20 g'ın üstünde alınmışsa ölümle sonuçlanma olasılığı artar. Günde 5–8 g dozunda birkaç hafta alınması ile de karaciğer nekrozu ve ona bağlı ölüm yapabilir. 0–6 yaş grubundaki çocuklar parasetamolun hepatotoksik etkisine dayanıklıdırlar. Tedavisi için destekleyici önlemler yanında karaciğer hücrelerinde glutatyon ve sistein düzeyini yükselten sulfidril grubu donörü (glutatyon prekürsörü) ilaçlar (N–asetilsistein, L–metionin ve sisteamin gibi) uygulanır. **N–asetilsistein,** parasetamol zehirlenmesinin tedavisinde en tercih edilen ilaçtır. İlk 8–10 saat içinde i.v. infüzyonla uygulanırsa yeterli derecede etkilidir. İlacın alınışından itibaren 16 saat geçmişse yararlı olma ihtimali çok azdır. Buna karşın 24 saate kadar verilmesini tavsiye edenler vardır. N–asetilsistein antidot olarak oral yoldan da verilir. İntravenöz olarak 20 saat boyunca toplam 300 mg/kg dozunda uygulanır. Oral yoldan başlangıçta 140 mg/kg yükleme dozunda verildikten sonra 4 saatte bir 17 kez 70 mg/kg uygulanır ve böylece tedavi 68 saatte tamamlanır. Oral uygulamanın, i.v. uygulama kadar etkili olduğu bulunmuştur ve tedaviye geç (10 saatten sonra) başlanan olgularda i.v. uygulamadan daha üstün olabilir.

Uzun süre kullandığında **analjezik nefropatisi** riskini artırır; yılda 366 tablet (0.5 g'lık) veya daha fazla kullananlarda riskin 2.1 kez arttığı kestirilmiş ve bir incelemede son dönem böbrek hastalığı olgularının % 8–10'unun kronik parasetamol kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ronco ve Flahaut, 1994). Parasetamol seyrek olarak ciltte ürtiker ve diğer alerjik döküntülere neden olabilir; nadiren larenks ödemi ve bronkospazm yapabilir. Methemoglobinemi ve hemolitik anemi nadiren oluşturur.

Propasetamol hidrokiorür: Parasetamolun suda iyi çözünen bir esteridir. Parenteral yoldan (i.m. veya i.v.) günde 4 kez 1 g'a kadar kullanılır. Vücutta çok hızlı bir şekilde parasetamol'e hidroliz edilir. 1 g'ı 500 mg parasetamol oluşturur. Türkiyede pazarlanmamıştır.

Analjezik nefropatisi: Antiinflamatuvar analjezikler, olasılıkla vazodilatör ve natriüretik etkili renal prostaglandinlerin ve prostasiklin'in sentezini inhibe etmek suretiyle, renal kan akımı azalmasına (hipoperfüzyona), akut tübüler nekroza ve interstisyel nefrite bağlı akut ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilirler, önceden mevcutsa yetmezliği alevlendirebilirler. Bu şekilde oluşan akut ve kronik böbrek yetmezliği olgularında ilacın kesilmesi düzelmeye neden olur.

Fenasetin içeren kombine analjezik müstahzarlarını devamlı olarak bir kaç yıl veya daha uzun süre kullanan kimselerde kronik interstisyel nefrit, pyelonefrit ve papilla nekrozu ile karakterize "analjezik nefropatisi" oluştuğu ve bunun sıklıkla böbrek yetmezliği ve hipertansiyon ile sonuçlandığı, çeşitli ülkelerde 1953 yılından beri saptanmıştır (bkz. 11. Baskı, s. 850).

3. PİRAZOLON TÜREVİ İLAÇLAR

Bu grupta, **aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum (dipiron), fenilbutazon ve oksifenbutazon** bulunmaktadır. İlk üç ilaç güçlü analjezik, antipiretik etkinlik ve düşük antiinflamatuvar etkinlik gösterir; fenilbutazon ve oksifenbutazon ise güçlü antiinflamatuvar ilaçlardır ve artık kullanılmamaktadırlar. Bu grubun ilk bulunan üyesi olan antipirin adlı ilaç da toksisitesinin fazlalığı nedeniyle günümüzde analjezik olarak kullanılmaz. Dipiron, hem ağızdan ve hem de parenteral verilebilir; aminopirin ve propifenazon sadece ağızdan verilir. Dipiron güçlü analjezik etki gösterir; fakat siklooksijenazı inhibe edici etkisi ve antiinflamatuvar etkisi zayıftır. Aminopirin ve propifenazon'un etki kalıbı dipironunkine benzer. Bu grup ilaçlardan halen esas olarak **dipiron ve propifenazon** kullanılır.

Pirazolon türevi ilaçları ayrı ayrı incelenmeden önce, derecesi ilaca ve tesirin türüne göre farklı olmak üzere, grubun bütün üyelerinde bulunan üç ciddi yan tesirin belirtilmesi uygun olur. **(i) Kemik iliği depresyonu:** Bu ilaçlar kemik iliğini bozarak oldukça seyrek olarak alerjik agranülositoz, trombositopeni ve aplastik anemi meydana getirirler. Bu yan tesirler nedeniyle ölüm olduğu dünyanın birçok yerlerinde bildirilmiştir. Ancak çeşitli istatistikler arasında büyük farklar vardır. Bu farkta, ilacın kullanılma süresinin değişik olmasının ve ırksal faktörlerin katkısı bulunabilir. Oranın düşüklüğü kemik iliği depresyonunun ilaca karşı alerjiye bağlı olduğu görüşünü doğrular. Çeşitli Avrupa ülkelerini ve İsrail'i kapsayan toplam 22.3 milyon nüfuslu bir bölgede 1980–84 yıllarında, belirli analjezik ilaçların agranulositoz ve aplastik anemi riskini değerlendirmeye yönelik olan olgu–kontrol tipi bir epidemiyolojik inceleme yapılmıştır (IAAAS, 1986). Bu incelemede, dipiron'un, boyutları ülkeden ülkeye geniş ölçüde değişmek üzere agranulositoz insidensini artırdığı bulunmuştur. Bir hafta dipirona maruz kalındığında ortalama risk artması, bazı ülkelerde milyonda ortalama 1.1 olarak kestirilmiştir; diğer ülkelerde ise risk artması bulunmamıştır. Dipironun aplastik anemi riskini artırmadığı bulunmuştur. Bu incelemede indometasin ve fenilbutazon ile türevlerinin her iki hematolojik bozukluğun riskini artırdığı saptanmıştır. Fenilbutazon ile bu yan tesir en erken iki haftalık bir tedaviden sonra ortaya çıkmaktadır. Batı Avrupa ülkelerinde pirazolonlara bağlı agranülositoz riski **yaklaşık yüzbinde bir** olarak kestirilmiştir; günlük dozun ve uygulama süresinin artması ile riskin fazlalaştığı bildirilmiştir (Mutschler, 1986). **(ii) Su ve tuz retansiyonu ve gastroenteropati:** Bu iki yan tesir artık kullanılmayan fenilbutazon ve oksifenbutazonla görece sık görüldüğünden ve günümüzde kullanılan pirazolon ilaçlarla pek sorun oluşturmadığından açıklama yapılmayacaktır. Ek bilgi almak için Kitabın 10. Baskısına bakılabilir (s.975).

Propifenazon ve aminopirin

Bu iki pirazolon türevi ile diğer bir türev olan dipiron, analjezik ve antipiretik etkinlikleri kuvvetli, fakat antiinflamatuvar etkinlikleri nisbeten zayıf olan ilaçlardır. Ülkemizde 1982 yılına kadar aspirinden sonra en fazla kullanılan analjezik ve antiinflamatuvar ilaç aminopirin idi. Bu ilacı tek başına içeren müstahzarlardan ziyade aminopirin, kafein ve bir barbitürat içeren kombine müstahzarlar kullanılırdı. İnsan ve deney hayvanlarında midenin asid ortamında, diyet içindeki nitritlerin eşliğinde aminopirin'in kolayca dimetilnitrozamine dönüştüğü gösterilmiştir; bu madde güçlü bir kanserojen olduğundan, aminopirin yasaklanmış ve müstahzarlarına onun yerine aynı miktarda propifenazon (kimyasal adıyla dipropilfenazon) konulmuştur. Bu maddenin aminopirin derecesinde analjezik etki yaptığı ileri sürülmüştür.

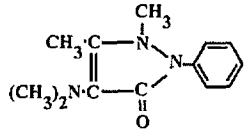
Propifenazon mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilir, maksimum kan düzeyi ilacın alınışından sonra 1–2 saat içinde oluşur. Karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından asetillenmek suretiyle inaktive edilir. Ağızdan bir kezlik dozu 175–350 mg'dır. Günde 3–4 kez verilebilir. Yukarda sayılan yan tesirlerden başka santral sinir sistemi eksitasyonu, duyarlı kimselerde herpes labialis ve anjiyoödem yapabilir.

Propifenazon, karsinojenik etki potansiyeli dışında aminopirinin bütün yan tesirlerini göstermesi beklenen bir ilaçtır; ancak yeni kullanılmaya başlandığından toksisitesi bakımından aminopirin kadar fazla incelenmemiştir.

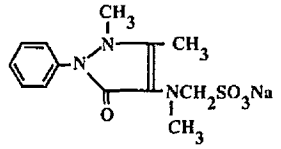
Metamizol sodyum (Dipiron)

Aminopirin'in 4–metilaminometansülfonat sodyum türevidir. Suda kolay çözünür; bu nedenle injeksiyonluk preparat yapılmaya elverişlidir (1 kısmı 1.5 kısım suda çözünür). Ağızdan alındığında mide suyu içinde non–enzimatik olarak ve hızlı bir şekilde aktif metaboliti olan **4–metilaminoantipirin (4–MAA)**'ya dönüşür ve o şekilde mide–barsak kanalından absorbe edilir. İntravenöz verildiğinde kanda hemen bu metabolite dönüşür. Mide–barsak kanalından absorpsiyon oranı % 85 dolayındadır. 4–MAA karaciğerde 4–formilaminoantipirin ve 4–aminoantipirin'e dönüştürülür; son metaboliti N–asetilasyona uğrar. 4–MAA'nın eliminasyon yarılanma ömrü 2.6–3.5 saat kadardır. Metabolitlerin büyük kısmı böbreklerden itrah edilir. Bazen böbrekte rubazon asidi metabolitlerinin oluşmasından dolayı idrarı kırmızıya boyar. Dipiron, farmakolojik yönden, yan tesirleri dahil, aminopirine benzer. Analjezik etkinliği aspirininkinden yüksektir. Bazı incelemelerde meperidininkine eşit bulunmuştur. Antispazmodik etki potansiyeli vardır.

Dipiron sodyum yarım yüzyıldan fazla bir zamandır kullanılan bir ilaç olmasına karşın farmakolojik özellikleri, güncel kavramlar bağlamında ancak son zamanlarda incelenmeye başlanılmıştır. Siklooksijenaz inhibitörü etkin-



Aminopirin



Metamizol sodyum

liği ve antiinflamatuvar etkinliği zayıf, fakat analjezik etkinliği oldukça güçlüdür. Esas olarak bir ön–ilaç olduğu için adıgeçen enzimi in vitro deneylerde pek etkilemez. Analjezik etkisinin santral bir komponentinin olduğu bulunmuştur. Periakvaduktal gri maddeden omuriliğe inen ağrı inhibitörü yolakları aktive eder (Carlsson ve diğ., 1986 ve Carlsson ve Vurna, 1987). Antinosiseptif etkisi opioid antagonisti nalokson ile inhibe edilebilir.

Ağızdan bir kezde 500–1000 mg verilir. Günde 5 g'a kadar verilebilir. % 50'lik injeksiyonluk solüsyonları 1, 2 ve 5 ml'lik ampuller halinde bulunur. 0.5–2.5 gram dozunda intramüsküler injekte edilir. İntravenöz yoldan yavaş olarak injekte edilirse de bu yoldan kullanılması seyrek de olsa anafilaktoid şoka neden olduğu için pek tavsiye edilmez; gerekirse i.v. yoldan 1 g'ı aşmayan dozda yavaş injekte edilerek verilebilir. Uzun süre kullanılacaksa kan hücrelerinin sayısı periyodik olarak izlenmelidir. Son zamanlarda akut migren ağrısının geçirilmesinde ağızdan 1 g dozunda belirgin terapötik etkinliğinin olduğu kontrollü, çift-körlü bir çalışma ile kanıtlanmıştır (Tulunay ve diğ., 2004).

Türkiyede kullanılan en ucuz 3 analjezik ilaçtan biridir (diğerleri aspirin ve parasetamol). Parenteral yoldan da kullanılabilmesi, diğer NSAİİ'lerin çoğuna göre bir üstünlüğüdür.

4. PROFENLER (FENİLPROPİONİK ASİD TÜREVLERİ)

Profenler; aspirin ve parasetamolden sonra en fazla kullanılan analjezik ilaçlardır. Bu grup içinde en fazla kullanılan ibuprofendir ve bazı batı ülkelerinde oral ibuprofen preparatları tezgah–üstü (reçetesiz) ilaç statüsündedir.

Profenlerin moleküllerinde bir kiral merkez bulunduğu için S ve R enantiyomerleri vardır. Saf S şeklinden oluşan naproksen hariç, profenler rasemat şeklindedirler. S–enantiyomerlerinin siklooksijenazı inhibe edici ve analjezik etki gücü, R–şekline göre çok fazladır. Vücuttaki metabolizmaları stereoselektiftir; bu olay ibuprofen ile etraflı bir biçimde incelenmiştir. Karaciğerde R–profenler tek yönlü olarak daha aktif olan S–profenlere dönüştürülürler (inversiyon). En fazla inversiyona uğrayanlar ibuprofen ve fenoprofendir (% 60). Gerek S– ve gerekse R–şekilleri karaciğerde oksidatif değişikliklere ve glüküronat konjügasyonuna maruz kalırlar. R– şekilleri, S– şekillerinden farklı olarak, endojen yağ asidleri gibi hareket ederek gliserolle birleşirler ve kısmen hibrid triasilgliseroller haline geçerler. Böylece R şekli, kronik kullanılış sırasında giderek artan bir miktarda yağ dokusunda birikir; bu olayın terapötik etkinliğe yansıması halen bilinmemektedir.

İbuprofen

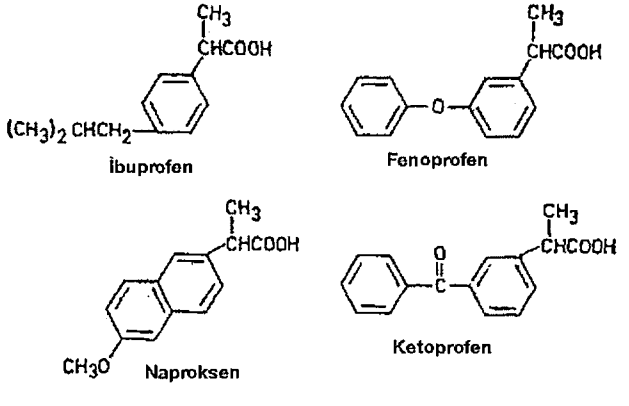
Fenilpropionik asid türevleri içinde ilk bulunanıdır. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliği diğer fenilpropionik asid türevlerine ve indometasin'e oranla daha azdır. Ancak yan tesirleri de onlarınkinden azdır. Trombosit agregasyonunu aspirin ve indometasine göre daha düşük bir derecede inhibe ettiği bulunmuştur. Günde 1.2 g dozunda, esas olarak analjezik etki yaptığı ve antiinflamatuvar etkisinin ancak 1.6 g ve özellikle 2.4 g günlük doz düzeyinde belirgin duruma geldiği saptanmıştır.

İn vitro incelemeler, ibuprofenin sadece S(+)–enantiyomerinin prostaglandin sentez inhibitörü olduğunu ve dolayısıyla sadece bu enantiyomer'in in vivo antiinflamatuvar etki yapabildiğini göstermiştir. Sıçan ve farelerde yapılan incelemeler, yukarıda belirtildiği gibi, rasemik ibuprofenin yarısını oluşturan inaktif R(–)–izomerinin vücutta aktif izomere kısmen dönüşebildiğini göstermiştir. Bu nedenle in vivo koşullarda izomerler arasındaki etkinlik farkı azalır. Tıpta rasemik karışım şeklinde kullanılan ibuprofenin antiinflamatuvar dozunun, analjezik dozundan daha yüksek olması yukardaki özelliği ile ilgili olabilir.

İbuprofenin analjezik etkisi ağızdan alınmasının ardından çabuk (1 saat içinde) başlar. Ancak antiinflamatuvar etkisi genellikle 4 haftalık bir uygulamadan sonra gecikmeli olarak belirgin hale gelir. Hastalar tarafından iyi dayanç gösterilen bir ilaçtır. Hastalar bu ilaca, aspirin, indometasin veya fenilbutazon'a karşı olduğundan daha iyi dayanırlar. Yukarıda değinildiği gibi, bazı ülkelerde ibuprofen; aspirin ve parasetamol gibi, reçetesiz satılan analjezikler kategorisine alınmıştır. Günlük dozun 1.2 g'dan 2.4 g'a çıkarılması yan tesir insidensinde görece az bir artma yapar.

Mide–barsak kanalından yaklaşık % 80 oranında ve çabuk absorbe edilir. Tek dozdan sonra maksimum plazma düzeyine 1–2 saatte erişilir. Plasmada yüksek oranda proteinlere bağlanır (% 99). Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.6–2.5 saattir. Metabolizması yukarıda değinildiği gibi stereoselektiflik gösterir. İbuprofen, sinovyal dokuda, diğer bazı antiinflamatuvar analjezikler gibi, plazmadakinden daha uzun bir süre kalır.

İbuprofen romatizmal hastalıklardaki ağrı ve inflamasyonu gidermek için ve ayrıca ağrı kesici olarak başağrısı, dişağrısı, dismenore ve hafif ve orta derecedeki postoperatif ağrıya karşı 4–6 saatte bir 200–400 mg dozunda tercihan yemekten sonra ağızdan kullanılır. Bu bakımdan aspirin, kodein veya dekstropropoksifeninkine eşit derecede analjezik etkinlik gösterir. Erişkinlerde günde 3-4 kez 300-400 mg verilir. Günlük dozu 2400 mg'a kadar çıkarılabilir. Romatoid artritte günlük dozu 1600–2400 mg'dır; bölünerek 3–4 kezde alınır. Ateş düşürücü olarak da kullanılabilir. Çocuklarda ateş ve ağrıya karşı 7 kg'ın üstündekilerle günde 20-30 mg/kg veya 1-2 yaş arasında günde 3-4 kez



50 mg, 3-7 yaş arasında 3-4 kez 100 mg ve 8-12 yaş arasında 3-4 kez 200 mg kullanılır. Juvenil romatoid artritte günlük doz daha yüksektir (30-40 mg/kg). İbuprofen romatoid artrit, osteoartrit ve benzeri artritlerin tedavisinde de kullanılabilir. Erişkinlerde, bu indikasyonlarda yukarıda belirtilen antiinflamatuvar doz aralığında verilmesi tavsiye edilir. Bu bakımdan aspirin, indometasin, piroksikam ve tolmetin kadar etkili bulunmuştur. Ancak akut gut nöbetinde antiinflamatuvar etkisi yetersiz kalabilir. İbuprofenin, etkin stereoizomerinden oluşan deksibuprofen de ilaç olarak kullanıma girmiştir. Günde 3 kez 200-400 mg verilir.

En sık görülen **yan tesirleri** gastrointestinal kanalla ilgili olanlardır (bulantı, kusma, diyare veya kabızlık, bazen karın ağrısı). Bu yan tesirler aspirin ve indometasine kıyasla daha seyrek görülür. Peptik ülserlilerde kullanılmamalıdır. Seyrek olarak trombositopeni, ciltte döküntü, başağrısı, başdönmesi ve görme bulanıklığı yapabilir. Nadiren su ve tuz retansiyonu, ödem, toksik ambliyopi, geri-dönüşlü agranulositoz ve kemik iliğinde granulositik aplazi yapabilir; kemik iliği ile ilgili yan tesirlerinin alerjik nitelikte olması olasıdır. Hepatotoksik etki potansiyeli çok düşük de olsa vardır; serum transaminaz düzeyini yükseltebilir. Alerjik döküntüler, kaşıntı ve eğilimi olan hastalarda bronkospazm yapabilir. Böbrek fonksiyonlarını bozabilir; su ve tuz retansiyonu ve azotemide ve serum kreatinin düzeyinde geçici artma yapabilir. Aspirin, ibuprofenin kan düzeyini düşürür, bu olay olasılıkla plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerlerinden kovmaya bağlıdır. Varfarin ve benzeri ilaçlarla etkileşme göstermez ve onların antikoagülan etkinliğini artırmaz. Deney hayvanlarında teratojenik etki yapmadığı görülmüştür. Ancak diğer antiinflamatuvar analjezikler gibi gebe kadınlarda ve emzirenlerde kullanılması tavsiye edilmez.

Naproksen

Fenilpropiyonik asid türevleri içinde en uzun etkili olanıdır. Bu gruptaki diğer ilaçlar gibi analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterir. İltihap dokusunda lökosit aktivasyonu ve migrasyonu üzerinde belirgin inhibitör etki yaptığı bulunmuştur. Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ve travmaya bağlı eklem ve periartiküler doku lezyonlarında ve akut gutta kullanılır. Ankilozan spondilit'e karşı fenilbutazon ve indometasin'den daha etkin olduğu bildirilmiştir. Romatoid artrit, osteoartrit ve diğer durumlarda aspirin ve indometasin kadar etkili olduğu ve bu ilaçlara göre hastalarca daha iyi dayanç gösterildiği bulunmuştur. Diğer propiyonik asid türevlerine göre de (ibuprofen hariç), yan tesirlerine daha iyi dayanç gösterilen bir ilaçtır. Kas-iskelet hastalıklarındaki ağrı ve inflamasyon dışında hafif ve orta dereceli ağrının, bu arada dismenoredeki ağrının giderilmesi için de kullanılır. Ateş düşürücü olarak da yararlanılır. Etki süresinin uzunluğu nedeniyle günde 2 kez verilmesi bu ilacın diğer bir iyi yönüdür. Aspirin gibi, fakat farklı bir mekanizmayla, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve kanama zamanını uzatır.

Mide–barsak kanalından çabuk ve tam olarak absorbe edilir. Absorpsiyonu besin tarafından yavaşlatılır, fakat azaltılmaz. Magnezyum ve aluminyum türevi antasidler bu ilacın absorpsiyonunu azaltırlar, bikarbonat ise artırır. Büyük kısmı karaciğerde glüküronik asidle konjüge edilmek suretiyle inaktive edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır; oral antikoagülanlar, fenitoin ve sülfonilüre grubu ilaçları bağlanma yerinden ayırabilir. Plasentaya kolay geçer. Büyük kısmı böbreklerden ve az bir kısmı safra içinde itrah edilir. Emziren annelerde süt içinde de itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 13 saat kadardır. Aspirin ile birlikte verildiğinde plazma düzeyi azalır; bu, aspirin'in naprokseni plazma proteinlerinden kısmen ayırıp onun metabolizma ve itrahını artırmasına bağlıdır.

Naproksen erişkinlerde romatizmal hastalıklarda genellikle günde iki kez (sabah ve akşam) 250–500 mg dozunda kullanılır. Bu dozda alınması ile elde edilen antiinflamatuvar etki, olguların çoğunda günde 150 mg indometasin ve 4–5 g aspirin ile elde edilene aşağı yukarı eşittir. Juvenil romatoid artritli çocuklar hariç 15 yaş altında tavsiye edilmez. Sözü edilen indikasyonda 5 yaşın üstündeki çocuklarda günde 2 kez ağızdan 5 mg/kg verilir. Akut kas-iskelet hastalıklarında, dismenorede ve benzeri ağrılı durumlarda başlangıçta 500-550 mg, sonra 6-8 saatte bir 250-275 mg verilir; ilk günden sonraki günlük maksimal dozu 1.25 g'dır. Naproksen'in akut gut artritinde başlangıç dozu 750 mg'dır, sonra kriz geçene kadar 8 saatte bir 250 mg verilir. Postoperatif analjezi için günde 2 kez 500 mg verilir. Tabletleri 500 mg naproksene eşdeğer 550 mg naproksen sodyum içerir.

En sık görülen yan tesirleri gastrointestinal kanal ile ilgili bozukluklardır. Mide tahrişi ve kanama, aspirin ile olduğundan daha hafif ve seyrek meydana gelir. Daha hafif de olsa ülserojenik etkisi vardır. SSS ile ilgili yan tesirleri, indometasin'inkilere göre yaklaşık aynı sıklıkta görülür; fakat genellikle daha hafiftir. Başağrısı, başdönmesi, uyuşukluk, terleme ve bazen depresyon ve kesiklik yapabilir.

Doğum öncesi gebeye verildiğinde, fötusa geçmesinden dolayı neonatal sarılığı artırır. Bunun nedeni plazma proteinlerine bağlı bilirubini kısmen serbest hale getirmesidir.

Naproksen'in lokal antiinflamatuvar tedavi için kullanılmak üzere jel şekli yapılmıştır. Sözkonusu ilaçların bu şekilde uygulanması halinde yarar/zarar oranının durumu tartışmalıdır ve sistemik ilaç verilmesine göre üstünlüğü olup olmadığı belli değildir.

Fenbufen

Kimyaca 3– (4–bifenililkarbonil) propionik asiddir. Bir ön–ilaçtır. Karaciğerde 4–bifenilasetik asid'e dönüşerek etkinlik kazanır. Mideden etkisiz ön–ilaç şeklinde geçtiğinden, orada lezyon yapma olasılığının diğer antiinflamatuvar ilaçlara göre düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak sık olarak ciltte döküntü yapar. Mide–barsak kanalından hızlı ve tam absorbe edilir. Karaciğerde ileri derecede metabolize edilir. İlaç ağızdan alındıktan 6–8 saat sonra aktif metaboliti doruk plazma düzeyine ulaşır. Kendisinin ve aktif metabolitinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 10 saat kadardır. Günde 600–1000 mg'lık dozunun romatoid

artritteki terapötik etkinliği günde 3–4 g aspirininkine ve 75 mg indometasininkine eşdeğer bulunmuştur.

Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ve eklem–dışı romatizmalarda ve akut gut nöbetinde ağızdan günde ortalama 900 mg dozunda kullanılır. Bu doz günde 3 kez 300 mg veya sabah 300 mg ve gece 600 mg şeklinde alınır. En sık görülen yan tesirleri karında rahatsızlık duyumsama, epigastrik ağrı, ekşime, bulantı ve kusmadır. Endoskopik incelemelerde mide mukozasını bozucu etkinliği naproksen ve indometasininkine göre düşük bulunmuştur. Ülser insidensinin plasebo düzeyinde olduğu bildirilmiştir.

Tiaprofenik asid

Antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilidir. Aspirin, indometasin ve diğer bazı antiinflamatuvar ilaçlardan farklı olarak, kıkırdak dokusunun proteoglikan sentez etmesini inhibe etmediği bulunmuştur.

Mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilir. Analjezik etkisi ağızdan alınışından yaklaşık 1 saat sonra başlar.

Osteoartrit, romatoid artrit ve yumuşak dokunun inflamatuvar hastalıklarında ve travmalarında günde 2 kez 600 mg dozunda ağızdan verilir. Postoperatif ağrıya karşı analjezik etkinliği aspirininkine yaklaşık olarak eşittir. İbuprofene göre daha sık yan tesir yapar. En sık görülen yan tesirleri dispepsi, epigastrik ağrı ve diğer gastrointestinal bozukluklardır. Bulantı, kusma ve ciltte döküntü yapabilir. Uyuşukluk, başdönmesi ve uyuklama gibi SSS belirtilerine neden olabilir. Feçesle kan kaybı, ibuprofenin yaptığına yaklaşık olarak eşit derecede bulunmuştur. SSS ile ilgili yan tesirleri indometasin'inkinden azdır. Ancak ağır sistit yapabildiği bildirilmiştir. Üriner sistem bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır. Sistit oluştuğunda kesilmelidir.

Ketoprofen: Antiinflamatuvar,analjezik ve antipiretik etkili, fenilpropionik asid türevi diğer bir ilaçtır. İndometasin için belirtilen indikasyonlarda ağız yolundan günde 3–4 kez 25–50 mg dozunda kullanılır. Yan tesir sıklığı indometasininkinden daha düşüktür. Antiinflamatuvar etki gücü indometasininkine yakındır. Bu gruptaki diğer ilaçlar gibi gastrointestinal sistemde bozukluk, ülserojenik etki ve su ve tuz tutulması gibi yan tesirleri oluşturur. İndometasinin aksine başağrısı yapmaz; SSS'ni deprese eder, letarji ve unutkanlık yapabilir. Ketoprofenin bir izomeri olan **deksketoprofen** de ağrıya karşı kısa süreli kullanılabilir.

Fenoprofen kalsiyum: Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri ve kullanılış yeri bakımından ibuprofen'e benzeyen bir fenilpropionik asid türevidir. Mide–barsak kanalından absorpsiyonu besin tarafından biraz azaltılır; antasidler tarafından etkilenmez. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Eliminasyon yarılanma ömrü 160 dakika kadardır. Günde 4 kez 300–600 mg dozunda uygulanır. En sık görülen yan tesirleri gastrointestinal bozukluklardır.

Diğer ilaçlar: Fenilpropiyonik asid türevi olan diğer ilaçlar **flurbiprofen, indoprofen ve zomepiraktır.**

5. FENİLASETİK ASİD TÜREVLERİ

Diklofenak sodyum

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkili bir fenilasetik asid türevidir. Romatoid artrite karşı aspirin ve indometasin kadar ve osteoartrite karşı da indometasin derecesinde etkili bulunmuştur. İbuprofen, naproksen ve sulindak gibi hastalar tarafından görece iyi dayanç gösterilen bir ilaçtır. Bu gruptaki diğer ilaçlar gibi, mide ve duodenum mukozasını bozucu etkisi diğer NSAİİ'lerin çoğuna göre daha zayıftır. Mide–barsak kanalından tam olarak ve çabuk absorbe edilir. Maksimum plazma düzeyine 1.5–2 saatte erişir. Plazma proteinlerine fazla bağlanır. Birlikte aspirin verilirse diklofenak'ın plazma düzeyini belirgin şekilde azaltır. Karaciğerde esas olarak hidroksillenmek ve konjügasyon suretiyle inaktive edilir. Böbreklerden ve kısmen karaciğerden itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.2–1.8 saat kadardır.

Erişkinlere başlangıçta günde 3 kez 25–50 mg dozunda ağızdan verilir; sonra azaltılır. Yavaş-salan tablet şeklinde günde 1 kez 75-100 mg verilir. Diklofenak sodyum i.m. olarak 75 mg dozunda günde 1–2 kez injekte edilebilir (en fazla 2 gün). Hastane ortamında i.v. olarak da uygulanabilir. Çocuklarda günlük dozu 1–3 mg/kg'dır. Rektal yoldan süpozituvar şeklinde de uygulanabilir. Yan tesirleri aspirin ve indometasininkilere benzer, fakat daha seyrek görülür ve genellikle daha hafif olur. Tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda yan tesir oluşturur. Yan tesirlerinin çoğu gastrointestinal sistemle ilgilidir. Nadir de olsa aplastik anemi yapabilir.

Diklofenak'ın lokal antiinflamatuvar tedavi için cilt üzerine uygulanan **jel şekli** de pazarlanmıştır; bu preparatı lokal olarak dokuda görece yüksek konsantrasyon oluşturursa da terapötik yararı aynı indikasyonlarda sistemik uygulanan ilacınki kadar belirlenmemiştir.

Nabumeton

Asidik olmayan, naftilbutanon türevi antiinflamatuvar bir ilaçtır. Ayrıca analjezik ve antipiretik etkisi de vardır. Gerçekte ön–ilaçtır. Vücutta karaciğerden geçerken hızlı bir şekilde, ana aktif metaboliti olan **6–metoksi–2–naftil asetik aside (6–MNA'ya)** dönüşür. Bu metabolitin asetik asid türevi olması nedeniyle nabumeton, bu gruba konulmuştur. 6–MNA yapıca naproksen'e yakından benzer, non–asidik ve suda çok az çözünen ön–ilaç şeklinde ağızdan alınması, mide epitelinde iyon tuzağı mekanizması ile toplanmasını önler ve mide mukozasında koruyucu prostaglandin sentezi üzerindeki bozucu etkisini minimuma indirir. Ayrıca, aktif metabolitinin safra ile barsağa atılmaması, duodenogastrik refluks ile mide mukozası zedelenmesi olasılığını ortadan kaldırır. 6–MNA trombosit fonksiyonunu hafif inhibe eder ve kanama süresini mutad dozlarda uzatmaz.

Osteoartrit, romatoid artrit ve akut yumuşak doku zedelenmelerine karşı gece yatarken 1000 mg'lık tek dozda ağızdan verilir. Günde 2 kez (sabah ve gece) 500 mg do-

zunda da verilebilir. Bazı durumlarda günlük dozun, ikiye bölünerek verilmek koşuluyla 1500 ve 2000 mg'a çıkarılması gerekebilir. Çocuklarda halen güvenliği belli değildir ve kullanılamaz.

Yan tesir insidensi, aynı indikasyonda kullanılan aspirininkine göre daha düşüktür. En sık görülen yan tesirleri diyare (yaklaşık %2), karın ağrısı, dispepsi, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal tesirlerdir. Gastrointestinal kanama, mide erozyonu ve ülseri yapma potansiyeli asidik antiinflamatuvar ilaçlarınkine göre düşüktür. Ciltte döküntü yapabilir. Sulfonilüre bileşikleri (tolbutamid gibi) ve fenitoin'i, plazma proteinleri üzerinden kovarak onların plazmadaki serbest konsantrasyonlarını ve toksisitelerine artırabilir.

Fenklofenak: Diklofenak sodyumunkilere benzeyen farmakolojik özellikler gösteren bir ilaçtır.

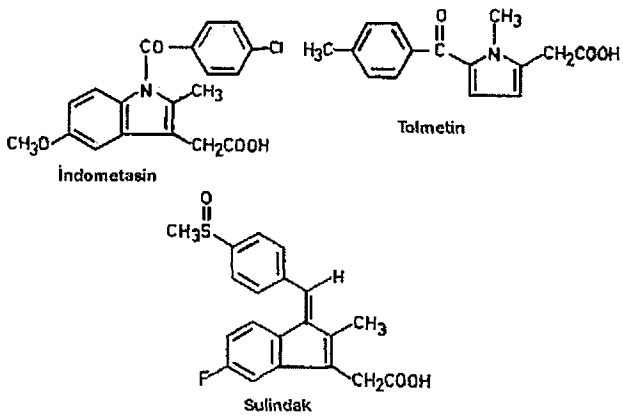
6. İNDOLASETİK ASİD TÜREVLERİ

İndometasin

Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi olan bir ilaçtır. Ağızdan alınan 50 mg indometasin, 600 mg aspirin ile aşağı yukarı eşit derecede analjezi yapar. Eşit–analjezik dozu, aspirininkinden daha güçlü antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterir. Antiinflamatuvar etkisi naprokseninkine eşit veya daha fazladır. Yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle sadece ankilozan spondilit, osteoartrit ve romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda, akut gut artritinde ve bursit, tendinit ve travmatik sinovit gibi durumlarda kullanılması tavsiye edilir. İlacın vazokonstriktör etkisi de vardır. Henüz açıklanamayan nedenlerle kalça, diz ve omuz eklemleri gibi büyük eklemlerin primer osteoartritinde diğer durumlarda olduğundan belirgin derecede daha güçlü terapötik etkinlik gösterir. Romatoid artritte yüksek dozda kullanılması gerekir, etkinlik ve yan tesir insidensi bakımından aspirine göre bir üstünlüğü yoktur. Ankilozan spondilitte aspirinden daha fazla terapötik etkinlik gösterir; bu durumdaki etkinliği fenilbutazonunkine eşittir. Akut gut artritinin tedavisinde ve kolşisine dayanç göstermeyen hastalarda günde 2 kez 25 mg gibi düşük bir dozda nöbetlerin profilaksisinde kullanılır. Akut infeksiyöz diyarelerde kısmi düzelme yapabilir; ancak, bu amaçla kullanılmaz.

Ağız yolundan alındığında gastrointestinal kanaldan çabuk ve tam absorbe edilir. Plazmada yarılanma ömrü iki saat kadardır; fakat bu değerden beklenene göre daha uzun etkinlik gösterir. Bunun nedeni kısmen, dokularda toplanması ve plazmadan kaybolan ilacın yerine dokudan plazmaya indometasin salıverilmesidir.

İndometasin erişkinlerde yukarıda belirtilen indikasyonlarda başlangıçta ağızdan günde 2 veya 3 kez tercihan tok karna 25 mg dozunda uygulanır. Günlük doz haftada bir 25 veya 50 mg'lık ilavelerle, 150, hatta 200 mg'a çıkartılabilir. Süpozutuvar şeklinde günde 1 veya 2 kez 100 mg rektal yoldan verilebilir. Genellikle tedaviye başladıktan



sonra 6 gün içinde iltihap belirtilerinde azalma başlar. Bazı kaynaklara göre günlük maksimum dozu 100 mg'dır. Hastalığın akut belirtileri kontrol altına alındıktan sonra dozun azaltılması tavsiye edilir.

Yan tesirleri: Sık olarak baş ağrısı, baş dönmesi ve mide-barsak bozuklukları yapar. İndometasini, günde 75 mg dozunda uzun süre alanların yaklaşık % 75'inde çeşitli yan tesirler ortaya çıkmıştır. Günlük dozun 75 mg'dan 150 mg'a çıkarılması yan tesirlerin sıklığını ve şiddetini belirgin şekilde artırır.

Gastrointestinal kanaldaki tahriş edici etkisi nedeniyle yaptığı bozukluklar arasında bulantı, kusma, dispepsi ve diyare vardır. Gastrit, gizli kanama ve mide ülseri yapabilir. Ayrıca özofagus, duodenum ve ince barsakta da ülser oluşturabilir. Seyrek olarak toksik hepatit yaptığı bildirilmiştir.

İndometasin tedavisi sırasında sık görülen bir yan tesir türü SSS ile ilgili olanlardır. Günde 100 mg'ın üstünde uygulandığında başağrısı hastaların yaklaşık %50'sinde oluşur; bu genellikle frontal başağrısı şeklindedir. Başdönmesi, sersemlik, konfüzyon, uyuşukluk, hallüsinasyonlar ve depersonalizasyon reaksiyonları ve senkop yapabilir. SSS'ni eksite eder, konvülsiyonlara ve epilepsililerde nöbetlere neden olabilir. Kan basıncında yükselme oluşturabilir. Korneada opasite ve retina bozukluğu yaptığı bildirilmiştir.

Böbrek fonksiyonunu bozabilir; bu, hiç olmazsa kısmen, böbreklerde prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlıdır. Böbrek kan akımını azaltabilir. Su ve tuz retansiyonu ve bunlara bağlı ödem yapabilir. Kan üre azotunda ve kreatinin düzeyinde geçici artma yapar. Konjestif kalp yetmezliğinde olduğu gibi glomerüler filtrasyon hızı düşük hastalarda azotemideki artma belirgin olur. Hiporeninemi ve buna bağlı ikincil hipoaldosteronizm yapabilir. Furosemidin renal vazodilatör ve diüretik etkisini azaltır. Çocuklarda ciddi yan tesirleri nedeniyle kontrindikedir. Ancak ductus arteriosus'u kapanmayan yenidoğanda onu kapatmak için parenteral kullanılabilir. İndometasin kemik iliğini deprese edebilir; seyrek de olsa agranulositoz ve aplastik anemi yaptığı bildirilmiştir. Antiinflamatuvar analjeziklerin ortak yan tesirleri ileride belirtilmiştir.

İndometasin, gebe kadınlarda, emziren annelerde, aktif gastrointestinal mukoza lezyonu olanlarda veya bu lezyonların rekurrent olarak meydana gelmekte olduğu hastalarda, epilepsi ve Parkinson olgularında ve afektif bozuklukları olanlarda kontrindikedir.

Asemetasin: İndometasin'in karboksimetil esteridir. Farmakolojik etki profili ve yan tesirleri bakımından ona benzer. Günde 3 kez ağızdan 30–60 mg dozunda kullanılır.

Tolmetin

Yapısı yönünden indometasin'e benzer; fakat farmakolojik etki ve toksisite profili bakımından ondan çok fenilpropionik asid türevlerine yakınlık göterir. Romatoid artritli olgularda yapılan karşılaştırmalı incelemelerde terapötik etkinliğinin aspirin, indometasin, fenilbutazon ve ibuprofen'inkinden aşağı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca hastalar bu ilaca ilk üç ilaçtan daha iyi dayanç gösterir. Osteoartritte etkinliği aspirin, ibuprofen ve indometasin'inki derecesindedir. Travmaya bağlı eklem ve eklemdışı, ağrılı lokal lezyonlara karşı etkilidir. Farmakolojik özelliklerine Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1988).

Ketorolak trometamol

Yapıca tolmetin'e benzer; onun, propionik asid yan zinciri siklize olmuş (halkalaşmış) türevidir. Trometamol tuzu suda yeterince çözünür. Bu nedenle injeksiyonluk (parenteral) preparatları yapılabilen az sayıdaki antiinflamatuvar ilaçlardan biridir. Çift-kör tekniği ile orta veya şiddetli postoperatif ağrılı hastalarda yapılan bazı incelemelerde 10 mg i.m. ketorolak aynı miktar morfin kadar etkili bulunmuştur ve bu indikasyonda kullanılır. Diğer çalışmalarda 30 mg i.m. ketorolak'ın ortopedik ameliyat geçirmiş hastaların orta veya şiddetli postoperatif ağrısına karşı 2–2.5 g i.m. dipiron kadar veya daha fazla etkili olduğu bulunmuştur. Antipiretik etkisi de vardır. Analjezik etkinliğinin güçlü olması nedeniyle; romatizmal hastalıklarda, renal kolik ve kanser ağrısı gibi ağrılı durumlarda da etkili ise de yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle sadece orta ve şiddetli postoperatif ağrının tedavisinde ve kısa süreli kullanılması tavsiye edilir. Güçlü bir prostaglandin sentez inhibitörüdür. Trombosit fonksiyonunu inhibe eder.

Ketorolak, çeşitli cerrahi girişimlerden (diş ile ilgili olanlar dahil) sonra gelişen postoperatif orta ve şiddetli akut ağrılara karşı başlangıçta 30 mg ve sonra 4–6 saatte bir 10–30 mg i.m. verilir. Ağız yolundan da aynı dozlarda verilir. Yedi günden daha fazla verilmesi tavsiye edilmez. Türkiyede i.m. olarak **2 gün**den ve ağızdan **5 gün**den fazla kullanılması Sağlık Bakanlığınca yasaklanmıştır. Bu kısıtlamalardan dolayı üreticiler Türkiyede ketorolak tablet ve ampul müstahzarlarının üretimini durdurmuşlardır. Sadece %0.5'lik göz damlası müstahzarı vardır. Bu ilacın diğer özelliklerine 10. Baskıda değinilmiştir (bkz. s.980).

Sulindak

Yapıca indometasin'e uzaktan benzer; fakat onun gibi indol değil, inden türevidir. Diğer ilaçlardan farklı olarak kükürtlü bir grup (sulfoksid) grubu içerir. Ön-ilaçtır; karaciğerde biyotransformasyon sonucu etkin şekli olan sülfür* türevine dönüşür. Mideden inaktif şekli halinde geçtiği için gastrik yan tesirlerinin az olduğu iddia edilmiştir; fakat bu nokta tartışmalıdır. Romatoid artrit ve osteoartrit olgularında aspirin ve indometasin kadar etkili bulunmuştur. Ankilozan spondilite karşı etkililiği indometasin ve fenilbutazonunkinden azdır. Akut gut nöbetinde kullanılabilir. Sulindak, diğer NSAİİ'lerden farklı olarak, kalın barsağın prekanseröz bir lezyonu olan "familial adenomatöz polipozis" tedavisinde, poliplerin sayı ve büyüklüğünü azaltmak amacıyla, kullanılmaktadır.

Sülfür türevinin plazmada maksimum kararlı konsantrasyona erişmesi 4–5 günlük tedaviden sonra olur. Sülfür metaboliti yavaş olarak elimine edilir ve eliminasyon yarılanma ömrü 16 saat kadardır. Sülfür türevinin böbrekteki karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından inaktive edilmesi nedeniyle bu ilacın renal prostaglandin ve prostasiklin sentezini fazla inhibe etmediği ve bu nedenle böbrekle ilgili yan tesirlerinin az olduğu gözlenmiştir.

Sulindak yukarıda belirtilen indikasyonlarda başlangıçta ağızdan günde iki kez 150 mg dozunda verilir. Duruma göre bir kezlik dozu 200 mg'a çıkartılabilir. Periartiküler inflamasyon durumunda süre 7-10 günü geçmemelidir. Çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez.

Gastrointestinal yan tesirleri %25'e kadar çıkan bir oranda gözlenmiştir. Bu etkileri aspirin ve indometasininkilere benzer; ancak daha hafif olurlar. Bu ilaçlardan farklı olarak, sık bir şekilde konstipasyon yapar. SSS ile ilgili etkileri indometasine oranla çok azdır. Bunda sulindak'ın indol grubu içermemesinin katkısı bulunur.

7. FENAMİK ASİD TÜREVLERİ

Mefenamik asid

Mefenamik asidin, diğer gruplardaki ilaçların çoğu gibi, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Aspirininkine eşit derecede analjezik etki yapar. Romatoid artrit ve diğer tür artritlerde aspirin kadar etkili bulunmuştur. Osteoartritli hastalarda 500 mg'lık dozunun 100 mg fenilbutazon ile eşit-analjezik etki oluşturduğu saptanmıştır.

Romatoid artrit ve diğer artritlerde kullanılır; ağızdan günde 3 kez 250–500 mg dozunda verilir. Diğer antiinflamatuvar ilaçlar gibi dismenore tedavisinde kullanılabilir.

Dispepsiye ve özellikle diyareye neden olur. Bir incelemede hastaların %12'sinde diyare yaptığı saptanmıştır. Ülserojenik etkisi ve gastrointestinal kanama yapma eğilimi, aspirinde olduğu kadar belirgin olmamakla beraber, nadiren mide ve barsak ülseri ve masif gastrointestinal ka-

* İngilizcesi sulfide'dir; bu sözcük sulfit ile karıştırılmamalıdır.

nama yaptığı bildirilmiştir. Kanda üre düzeyini yükseltir; idrarda eritrosit, lökosit ve albümin miktarını artırır. Otoimmün hemolitik anemi yaptığı bildirilmiştir. Kemik iliği baskılanması ve ciltte döküntülere neden olabilmektedir. Gastrointestinal ve nefrotoksik etkisi uzun süreli tedavide belirginleştiği için bir haftadan daha uzun bir süre kullanılmaması tavsiye edilir; gebelerde kontrindikedir. Antiinflamatuvar analjeziklerin ortak yan tesirlerine ayrıntılı olarak s. 844–48'de değinilmiştir.

Flufenamik asid: Romatizmal hastalıklarda antiinflamatuvar etkisi mefenamik asidinkinden daha güçlüdür. Fakat romatizmal olmayan durumlarda analjezik etkisi mefenamik asidinkinden daha zayıftır. Ağız yolundan günde 400–600 mg dozunda alınır. Yan tesirleri mefenamik asidinkilere benzer.

Etofenamat: Flufenamik asidin lipofilik ester türevidir. Doku içine nüfuz etme yeteneği artırılmıştır; flufenamik aside göre daha yavaş metabolize edilir. Sistemik olarak kullanılmaz. Yüzde 5 oranında ilaç içeren **jel şeklinde** lokal olarak cilde sürülmek suretiyle kullanılır. Bu preparat lokal olarak dokuda görece yüksek konsantrasyon oluşturursa da terapötik yararı aynı indikasyonlarda sistemik uygulanan fenamik asid türevlerininki kadar belirlenmemiştir.

Tolfenamik asid: Migren ağrısına karşı indikasyon almışsa da pek kullanılmaz.

8. OKSİKAMLAR VE DİĞER İLAÇLAR

En uzun etki süreli NSAİİ'lerdendir. Günde 1 kez verilmeleri yeterli olur. Gastrointestinal yan tesir riskleri diğer NSAİİ'lerden yüksektir.

Piroksikam

Yapıca diğer NSAİİ'lere benzemez; oksikam türevidir. Vücuttan en yavaş elimine edilen (eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 50 saat) ve en uzun etki süreli analjeziklerden biridir. Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ve akut gut artritinde kullanılır.

Ağızdan tek doz alındığında plazmada doruk düzeye 3–5 saatte erişir. Günde 20 mg'lık dozlarla plazma düzeyi 7–12 günde kararlı duruma (plato düzeye) erişir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır; bu nedenle oral antikoagülanlar, sulfonilüreler ve fenitoin ile etkileşme gösterir. Ağızdan başlangıçta günde bir kez 20 mg verilir; idame dozu 10-30 mg'dır. Hızlı analjezik etki yapması istenen durumlarda **özel bir preparatı** halinde **sublingual yoldan** 20 mg verilir. Ağızdan alamayanlara aynı doz i.m. veya i.v. injeksiyonla verilebilir. Diğer bir seçenek süpozituvar şeklinde rektal verilmesidir. Yüzde 5'lik jel şekli ağrılı yere lokal uygulanır. En sık görülen yan tesirleri arasında gastrointestinal bozukluklar vardır ve bunlar alanların yaklaşık %20'sinde görülür. Yukarıda da değinildiği gibi, genelde oksikamların gastrointestinal yan tesir riskleri oldukça yüksektir. Benzer ilaçlar gibi su ve tuz tutulmasına ve buna bağlı periferik ödeme neden olabilir. Kan üre düzeyini yükseltebilir, seyrek de olsa akut böbrek yetmezliği yapabilir. NSAİİ'lerin ortak yan tesirlerine s. 844-48'de değinilmiştir.

Tenoksikam

Oksikam türevi diğer bir antiinflamatuvar analjezik ilaçtır; etki gücü piroksikaminkine eşittir. Siklooksijenazı indometasine eşit derecede ve güçlü bir şekilde inhibe eder. Farmakokinetik özellikleri, piroksikamınkilere yakından benzer; ancak eliminasyon yarılanma ömrü biraz daha uzundur (60–75 saat). Aynı indikasyonlarda kullanılır. Ağızdan günde bir kez 20 mg dozunda verilir. Ağrılı akut kas-iskelet bozukluklarında 7 gün süreyle (en fazla 14 gün) kullanılması tavsiye edilir. Aynı günlük dozda başlangıçta 1-2 gün i.v. veya i.m. injeksiyonla verilebilir. En sık görülen yan tesirleri gastrointestinal sistemle ilgili olanlardır ve bunların ilk incelemelere göre %8 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Günde 40 mg dozunda verildiğinde daha fazla antiinflamatuvar etki yapar; fakat bu dozda yan tesir insidensi yaklaşık iki katına çıkar.

Nimesulid: COX-2'ye selektifliği meloksikamınkine (bkz. s. 859) göre daha azdır ve terapötik doz düzeyinde kaybolur. COX-2'ye, COX-1'e kıyasla az (ancak 5-16 kez) selektiftir. COX-2'in selektif inhibitörü sayılmaz. Tek dozdan sonra etkisi meloksikamınkine göre daha çabuk başlar Karaciğerde ileri derecede ve hızlı metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.2-3.2 saat kadardır. Klinik denemelerde gastrointestinal yan tesir sıklığının diğer NSAİİ'lerinkinden pek farklı olmadığı bildirilmiştir. Günde 2 kez, yemekten sonra 100 mg verilir.

Prokuazon: Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi bulunan ve yapıca diğer antiinflamatuvar ilaçlara benzemeyen ve asidik–olmayan kinazolon türevi bir ilaçtır. Prostaglandin sentezini diğer ilaçlar gibi inhibe eder ve trombosit agregasyonunu engeller. Romatoid artritli hastalarda indometasin ve naproksen'e benzer derecede etkili bulunmuştur. Osteoartritte naproksenden daha etkili bulunmuştur. Bu hastalıklardan başka ankilozan spondilit, akut gut artriti ve tendinit, bursit, sinovit ve tendosinovit gibi durumlarda kullanılır. Ağızdan günde üç kez 200–300 mg dozunda uygulanır.

Asidik-olmayan bir ilaç olmasına karşın antiinflamatuvar ilaçlara özgü gastrointestinal yan tesirleri ibuprofen ve naproksen'den daha sık ve indometasine eşit–derecede oluşturduğu kısıtlı sayıda hastalardan oluşan gruplarda saptanmıştır.

Azapropazon: Benzotriazin türevi bir antiinflamatuvar ilaçtır. Gastrointestinal yan tesir en fazla olan NSAİİ'lerden biridir. Farmakolojik etki kalıbı bakımından fenilbutazona benzer. Eliminasyon yarılanma ömrü 12–17 saattir. Günlük dozu ağızdan 900–1200 mg'dır; 2 veya 4 doza bölünerek alınır. Sadece, diğer NSAİİ'lere yanıt vermeyen romatoid artrit, ankilozan spondilit ve akut gut tedavisinde kullanılması tavsiye edilir.

Metotrimeprazin: Güçlü analjezik etkisi olan fenotiazin türevi bir ilaçtır. Antipiretik ve antiinflamatuvar etki-

leri yoktur. Bu nedenle antiinflamatuvar ilaçların gruba-özgü yan tesirlerini göstermez. Özelliklerine Kitabın 5. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2008)

9. COX-2 İNHİBİTÖRLERİ

1990'ların başına kadar siklooksijenazın tek tipinin olduğu sanılmıştır. Sonra hızla ilerliyen çalışmalar, moleküler biyoloji tekniklerinin de bu alanda yaygın olarak kullanılmasıyla, siklooksijenazın konstitütif (yapısal) ve indüklenebilir tip olmak üzere, iki tipinin olduğunu göstermiştir. Konstitütif siklooksijenaz, **siklooksijenaz-1 (COX-1),** indüklenebilir siklooksijenaz ise **siklooksijenaz-2 (COX-2)** olarak adlandırılmaktadır. COX-2 enzimiyle ilgili ayrıntılı bilgi 89. Konuda verilmiştir. COX-1 ve COX-2 arasında çeşitli farklılıklar gösterildikten sonra NSAİİ'lerin her iki izoformu inhibe etme potansiyelleri arasında bir fark olup olmadığı da araştırılmıştır. Bu araştırmaların klinik uygulama ile ilgili önemli bir nedeni, başlangıçta NSAİİ'lerin yararlı etkilerinin COX-2 inhibisyonuna ve zararlı etkilerinin COX-1'in inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılması ve COX-2'yi seçici (selektif) veya özgül (spesifik) olarak inhibe eden bir ilacın, bu iki izoformun ikisini de inhibe eden **(dual veya selektif-olmayan etkili)** NSAİİ'lerden daha güvenli olacağının düşünülmesidir.

Bu incelemelerin sonucu, "siklooksijenaz inhibitörleri" iki izoform üzerindeki **etki güçleri ($İC_{50}$ değerlerinin oranı)** gözönüne alınarak dört gruba ayrılmıştır: (i) COX-1'e özgül, (ii) COX'lara özgül olmayan, (iii) COX-2'ye selektif ve (iv) COX-2'ye özgül inhibitörler. Kardiyovasküler profilakside kullanılan düşük doz aspirin dışında, klinikte kullanılan COX-1'e özgül inhibitör bulunmamaktadır. Ancak bazı deneysel çalışmalarda valerilsalisilik asid ve SC-560 kod adlı maddelerin COX-1'i özgül olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. **Özgül-olmayan COX inhibitörleri** ise iki izoform arasında belirgin bir seçicilik göstermeyen inhibitörlerdir ve bugün **tedavide kullanılan NSAİİ'lerin çoğu** bu özelliği göstermektedir. **Geri kalan** NSAİİ'ler ya COX-2'ye özgül (spesifik) inhibitördür ya da COX-2'ye görece seçicidir (bunlara COX-2'ye kısmen seçici de denilebilir). COX-2'ye görece selektif inhibitörler yüksek dozlarda COX-1'i de inhibe ederler; fakat düşük dozlarda ona dokunmazlar ve COX-2'yi, selektif-olmayan NSAİİ'lere kıyasla selektif bir şekilde inhibe ederler. Bu grupta meloksikam ve etodolak bulunur. Bunlara **COX-2'yi tercih edenler de** denilir.

COX-2'nin özgül inhibitörleri, klinikte kullanıldıkları maksimum dozlarda bile COX-1'i inhibe etmediği kabul edilen inhibitörlerdir. Bunların, terapötik doz düzeyinde gastrointestinal sistemdeki koruyucu COX-1'i inhibe etmedikleri için, klasik NSAİİ'lerin aksine gastrointestinal yan tesirler oluşturmadan antiinflamatuvar etki oluşturmaları beklenirse de gerçekte COX-2'ye özgül ilaçlar da selektif-olmayan NSAİİ'ler kadar sık olmasa bile gastrointestinal yan tesir yaparlar.

Bazı çevreler (örneğin İngilterede ilaçları değerlendiren bilimsel bir resmi enstitü olan National Institute of Clinical Excellence (NICE) yukarıda belirtilen görece selektif ve özgül inhibitörleri, "selektif COX-2 inhibitörleri" olarak tek bir grup halinde sınıflandırır (bkz. Kayaalp, 2005). Bu birleştirme uygun görülmez; koksiblerin, gastrointestinal yan tesir insidensi bakımından selektif-olmayan NSAİİ'lerle birçok klinik denemede yeterince karşılaştırılıp daha az riskli oldukları kanıtlandığı halde, böyle bir karşılaştırma etodolak ve meloksikam ile selektif-olmayan NSAİİ'ler arasında halen yapılmamıştır. İleride bu ilaçla ilgili bölümde açıklandığı gibi, COX-2'ye selektiflik göstermeyen, ancak selektif-olmayan ilaçlara göre farmakokinetik özelliği nedeniyle daha az gastrointestinal yan tesir yaptığı görülen nabumeton bundan önceki cümlede anılan iki ilaçla aynı alt-gruba konulabilir (McQuaid, 2005).

Tromboz önleyici bir prostaglandin olan prostasiklin'in sentezi özellikle COX-2 tarafından katalizlendiği için özgül COX-2 inhibitörlerinin pro-trombotik (trombozu teşvik edici) etki potansiyeli vardır. Protrombotik bir prostanoid olan tromboksan'ın sentezinde COX-2'den fazla rol oynayan COX-1'e dokunmamaları da bu ilaçların tromboz yapıcı etkinliğinin artmasında rol oynayabilir. COX-2'ye en selektif etkili COX-2 inhibitörü olan rofekoksibin akut myokard infarktusu riskini belirgin şekilde artırmasında bu açıklanan durumlar rol oynayabilir.

COX-2'ye özgül inhibitör ilaçlar, mukoza hasarına bağlı gastrointestinal yan tesir oluşturmak açısından genel olarak güvenli ilaçlar olmalarına karşın, COX-2 indüksiyonunun ve bu enzim aracılığıyla oluşan "yararlı" prostaglandinlerin olaya karıştığı peptik ülser iyileşmesi, H.pylori gastriti ve inflamatuvar kolon hastalıkları gibi gastrointestinal patolojiler ve böbreğin hemodinamik ve su–tuz itrahı ile ilgili işlevleri üzerinde bunlar da klasik NSAİİ'ler gibi, olumsuz etki yapabilmektedirler. Dişi üreme fonksiyonu ile ilgili yan tesirleri de ortaya çıkabilir. Son zamanlarda özgül COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler sistemle ilgili ciddi yan tesirler oluşturabildikleri bildirilmiştir; bunlar arasında ölümle sonuçlanan tromboembolik olaylar, hipertansiyon, myokard infarktusu ve trombotik inme sayılabilir. Selekoksib yine üretici firma tarafından fakat toksisite nedeniyle değil stratejik nedenle Türkiye'de kullanımdan kaldırılmıştır. Şu an Türkiye'de klinik kullanımda olan koksib grubu ilaç bulunmamaktadır. Koksiblerin ciddi kardiyovasküler yan tesirlerinin "grup" etkisi olabileceği konusunda bulgular bulunmaktadır. Bu grup ilaçların prostasiklin oluşumunu inhibe edebilme potansiyellerinin olması; sözü edilen ciddi kardiyovasküler yan tesirleriyle ilişkili olabilir. Bu nedenle, özellikle ciddi kardiyovasküler risk taşiyan hastalarda bu ilaçların kullanılmaması, doğru bir yaklaşım gibi gözükmektedir.

Türkiyeye girmiş olan COX-2'ye-özgül iki inhibitör ilaç ile COX-2'nin görece seçici inhibitörü olan üç ilacın farmakolojik özelliklerine aşağıda değinilmiştir.

COX-2'nin özgül inhibitörleri

COX-2'ye özgül ilaçlar **selekoksib, lumirakoksib, etorikoksib ve valdekoksib**'dir. Diğer bir koksib türü ilaç olan **rofekoksib,** 2002'den beri yapılan klinik denemeler-

de myokard infarktusu riskini artırması nedeniyle üretici firma tarafından 2004 Eylülünde piyasadan çekilmiştir. Daha sonra valdekoksib de aynı nedenle piyasadan çekilmiştir.

COX–2'nün özgül inhibitörü olan ilaçların NSAİİ'lere tercihan kullanılmaları, ciddi gastrointestinal yan tesir riski yaratan aşağıdaki durumlarda düşünülebilir: (i) gastroduodenal ülser ve perforasyon ya da gastrointestinal kanama öyküsü olanlar, (ii) 65 yaşın yukarısındaki hastalar, (iii) gastrointestinal yan tesir riski olan analjezik-dışı diğer tür ilaç kullananlar, (iv) bedence düşkün durumda olanlar ve (v) klasik NSAİİ'leri maksimal doz sınırlarında kullanması gerekenler.

Bu ilaçlar antitrombositik olarak verilen aspirin ile birlikte kullanılırlarsa gastrointestinal yan tesirlerinin azlığından doğan yararları azalır.

Selekoksib: COX-2'ye-özgül inhibitör ilaçlar içinde klinik kullanıma ilk girenidir. Diarilpirazol türevidir. Rekombinant COX-2 ve COX-1'i inhibe etmesi ile ilgili İC50 değerlerine göre, COX-2'ye 375 kez daha selektiftir. Yüksek dozlarda bile trombositlerin fonksiyonunu bozmadığı ve serum tromboksan düzeyini değiştirmediği bulunmuştur. Mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir ve yaklaşık 3 saatte doruk plazma düzeyine erişir. Karaciğerde tama yakın metabolize edilir; eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 11.2 saattir.Analjezik etkisi bakımından aspirine eşdeğerdir. Üç veya 6 ay süren büyük çaptaki denemelerde gastrointestinal yan tesir sıklığının plasebo alanlarıdaki kadar olduğu ve karşılaştırıldığı diğer NSAİİ'lerinkinden düşük olduğu bulunmuştur.

Başlıca indikasyonu romatoid artrit ve osteartritteki ağrı ve inflamatuvar belirtilerin giderilmesidir. Bu indikasyonlarda günde 1000 mg naproksen kadar etkili bulunmuştur. Başlıca yan tesirleri sersemlik, karın ağrısı, epigastrik rahatsızlık hissi, ödem ve su retansiyonu, bulantı, ekşime, diyare, baş ağrısı ve kaşıntıdır. Kan basıncını yükseltebilir.

Rofekoksib: Kimyaca metilsülfofenil türevidir. COX-2'ye özgüllüğü selekoksibinkinden de yüksektir. Mutad dozunun 20 katı dozda bile COX-2'ye selektifliğini korur. Mide mukozasında PGE_2 üretimini bozmadığı ve ince barsak permeabilitesini artırmadığı gösterilmiştir. Romatoid artrit ve osteoartritteki ağrıyı ve inflamatuvar belirtileri gidermek için günde ağızdan 12.5-25 mg dozunda kullanılmıştır. Postoperatif ağrı ve primer dismenore dahil akut ağrıya karşı günde bir kez 50 mg kullanılmıştır. Yan tesirleri selekoksibinkilere benzer.

COX-2'nin görece seçici inhibitörleri

Etodolak: İndolasetik asid türevi bir ilaçtır. Etkinlik ve yan tesirleri bakımından diğer indolasetik asid türevi ilaçlara bir üstünlüğü olmadığı ileri sürülmüşse de son incelemelere göre COX–2'yi oldukça selektif bir şekilde inhibe ettiği, bu nedenle mide mukozasını pek bozmadığı ve trombosit işlevini inhibe etmediği bulunmuştur. Klinik denemelerde, selektif-olmayan NSAİİ'lere göre yukarı gastrointestinal kanalla ilgili istenmeyen olayları (peptik ülser, perforasyon ve kanama) daha az yaptığı gösterilmiştir. Ancak COX-2'ye özgül inhibitörlere karşı yan tesirlerini kıyaslayan bir deneme halen yapılmamıştır. Ağızdan günde bir kez 600 mg veya iki kez 300 mg alınır. Binlerce hasta üzerinde yapılan bir incelemeye göre en sık görülen yan tesirleri gastrointestinal tahriş (% 13), karın ağrısı (%11), bulantı (% 8), diyare (% 6), flatulans ve başağrısı (% 5) ve vertigo (% 4) dur.

Meloksikam: Uzun etkili bir NSAİİ'dir. Mide-barsak kanalından kısmen ve yavaş absorbe edilir. Tek dozdan sonra plazmada doruk düzeyine yaklaşık 5-6 saatte erişir. Eliminasyon yarılanma ömrü 20 saat kadardır. Yirmi üç gün ile 1 ay arasında süren karşılaştırmalı denemelerde gastrointestinal yan tesirlerinin, plasebo ile görülen sıklıkta ve günde 20 mg piroksikam veya 100 mg diklofenak alanlardakinden daha düşük oranda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ancak analjezik etkisinin biraz daha düşük olabileceği bildirilmiştir. COX-2'ye özgül ilaçlarla karşılaştırmalı bir denemeye halen tabi tutulmamıştır. Ağızdan günde bir kez yemek sırasında 7.5 mg dozunda verilir, gerekirse günlük doz 15 mg'a yükseltilir. Başlıca kullanılış yerleri osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilittir.Yukarıda belirtilen dozda süpozituvar şeklinde rektum yoluyla da verilebilir. Yaşlılarda günlük doz 7.5 mg'ı geçmemelidir.

10. DİĞER İLAÇLAR

Bu gruba yeni olarak **glukozamin hidroklorür** girmiştir. Bu, mukopolisakkaridler, mukoproteinler ve kitin içinde doğal olarak bulunan bir maddedir. Hafif ve orta dereceli diz osteoartritinde semptomatik tedavi için İngiltere'de yakın zamanda ruhsatlandırılmıştır. Etki mekanizması anlaşılmamıştır. Belirtilen hastalıkta eklem kıkırdağındaki bozulmayı yavaşlattığı ileri sürülmüştür. 18 yaş üzerindeki erişkinlerde günde bir kez 1.25 g dozunda ağızdan kullanılır. 2-3 aylık uygulamadan sonra yararlı olup olmadığı gözden geçirilmelidir. Glisemiyi yükseltebilir, diyabetlilerde ihtiyatlı olunmalıdır. Gebelerde ve emzirenlerde kontrindikedir. Preparatları genellikle kondroitin sülfat sodyum içeren sabit kombinasyon şeklindedir. Adı geçen madde ilaç olarak halen onaylanmamıştır.

Hyalüronik asid ve türevlerini içeren visköz injeksiyonluk solüsyon diz orteoartritinde intraartiküler injeksiyon suretiyle geçici süre (1-6 ay) ağrıyı geçirmek amacıyla kullanılır. Sinovyal sıvıdaki doğal hyalüronik asid düzeyini artırarak etki yaptığı sanılmaktadır. Dizdeki inflamasyonda başlangıçta kısa süreli artma yapabilir.

ROMATOİD ARTRİTE KARŞI KULLANILAN ÖZEL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Romatoid artrit tedavisinde çabuk antiinflamatuvar etkinlik gösteren aspirin ve benzeri analjezikler ve özel durumlarda glukokortikoidler kullanılır. Romatoid artrit bağlamında bunlara **"semptom modifiye eden ilaçlar"** adı verilir. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç grubu **"hastalığı modifiye eden anti-artritik (veya anti-romatik) ilaçlar"** (disease modifying antiarthritic drugs, DMARDS) adı verilenlerdir. Bunlar hastalığın semptom ve fiziksel belirtilerine hemen etki yapmazlar ve hücresel

immün yanıtı inhibe ederek **geç terapötik etkinlik** gösterirler. Genellikle direkt analjezik etki göstermezler; inflamasyonu azalttıkları için dolaylı ve geç analjezik etki yaparlar. Tedaviye başladıktan sonra eklemlerdeki objektif düzelme 3-4 aydan önce belirgin hale gelmez. Romatoid artritte ikinci sıra ilaç olarak kullanılırlar. Birlikte verilen NSAİİ'lerin veya kortikosteroidlerin düşük dozda kullanılmasına olanak verirler. Altı ay içinde iyileşme olmazsa verilen ilaç kesilip başka bir ilaçla tedavi başlatılır. İçlerinde en iyi tolere edilenler sulfasalazin ve metotreksat olduğu için önce onlar denenmelidir. Romatoid artritli hastada artmış olan eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyi gibi iltihap göstergelerini azaltırlar; bazen romatoid faktör (RF) titresini de düşürürler. Bu gruptaki ilaçlardan dördüne aşağıda değinilmiştir. Bunlara yeterince yanıt vermeyen ağır aktif olgularda kullanılan ve hastalığı modifiye eden diğer ilaçlar olan azatioprin, metotreksat, siklofosfamid, sulfasalazin ve benzerleri ile siklosporine immünosüpresif ilaçlarla ilgili 37. Konuda değinilmiştir.

Klorokin ve hidroksiklorokin: 4–Aminokinolin türevi **antimalaryal ilaçlar** olan **klorokin fosfat ve hidroksiklorokin sülfat** orta şiddetteki romatoid artrit ve lupus eritematozus tedavisinde kısıtlı olarak kullanılır. Eşit derecede terapötik etkinlik gösterirler. Bu hastalıklarda ilk ilaç olarak değil, aspirin ve diğer klasik antiinflamatuvar analjezik ilaçlara yeterince yanıt alınamayan hastalarda yedek ilaç olarak kullanılırlar. Belirtilen durumlarda tamamiyle antiinflamatuvar etkilerine bağlı olarak oluşan analjezik etkileri, diğer klinik durumlarda görülmez. Hastaların bu ilaçların terapötik etkisine duyarlığı **fazla değişkenlik gösterir;** bazı hastalarda etkisizdirler. Eklemlerde yaptıkları düzelme **genellikle 3–6 aylık bir tedaviden sonra** ancak belirgin hale gelir.

Klorokin fosfatın ağızdan günde 1 kez 5 mg/kg (maksimum 250 mg) dozunda verilmesi tavsiye edilirse de göz üzerindeki toksik etkiden büyük ölçüde sakınmak için günlük dozun 3.5–4 mg/kg'ı aşmaması gerekir. Klorokin fosfatın 250 mg'ı, sülfat tuzunun 200 mg'ına ve 150 mg baz klorokine eşdeğerdir. Hidroksiklorokin'in günlük maksimum dozu standart olarak 8 mg/kg'dır; erişkinlere günde bir veya iki kez 200 mg dozunda ağızdan verilir. Oküler toksisiteyi minimuma indirmek için hidroksiklorokin sülfatın günlük dozunun 6–6.5 mg/kg'ı geçmemesi tavsiye edilir.

Doza bağımlı, gözle ilgili bozukluklar ve nöropsikiyatrik bozukluklar en önemli yan tesirlerini ve sakıncalarını oluşturur. **En önemli toksik etkisi,** korneada mikrodepozitler oluşmasıdır; bu yan tesir uzun süre klorokin veya hidroksiklorokin alanların %18–46'sında meydana gelir. Korneal mikrodepozit oluşması, genellikle tedavinin kesilmesini gerektiren bir indikasyon olarak kabul edilmez. Gözle ilgili diğer toksik etkisi olan **retinopati** daha ciddi bir yan tesirdir, çünkü görme kaybına neden olabilir; ancak total doza bağımlıdır ve nadir görülür. Tedavinin başlangıcında ve sonra 3–6 ayda bir oftalmoskopik izleme yapılmalıdır. Diğer yan tesirlerine 35. Konuda değinilmiştir. Psöriyaziste cilt belirtilerini artırdıkları ve eksfoliyatif dermatit yapabildikleri için psöriyazis artritine karşı kullanılmaları kontrindikedir. Çocuklar bu ilaçların toksik etkilerine erişkinlere göre daha duyarlı olduklarından onlarda da kullanılmamalıdırlar.

Altın bileşikleri: Erişkin, juvenil ve psöriyazis tipi aktif romatoid artritlerde klasik antiinflamatuvar ilaç tedavisine yeterli yanıt vermeyen olgularda organik altın bileşikleri olan **orotioglukoz, sodyum orotiomalat ve oranofin ile tedavi (krizoterapi) yararlı olabilir. Altın tedavisi sırasında, klasik antiinflamatuvar ilaçlar genellikle kesilmezler.** Altın bileşikleri, onlara göre fazla toksik bileşiklerdir. Toksik etkileri tedavinin başlangıcı dahil herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir; yan tesir insidensi %50 dolayındadır ve bazen tedaviyi kestirecek kadar ciddi olabilir.

Altın bileşiklerinin mononükleer fagositlerin (makrofajların) ve polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu bozdukları, bu hücrelerin yaptığı pinositoz ve fagositozu inhibe ettikleri in vitro incelemelerde gösterilmiştir. Ayrıca mononükleer fagositlerde antijen'in işlenmesi (processing) olayını da baskı altına alabilirler. İmmünoglobülinlerin ve kan lenfosit düzeyinin düşmesine neden olurlar. Bu bulgulara göre altın bileşiklerinin terapötik etkinliği **immunosüpresyon** yapmalarına bağlıdır.

Altın bileşikleri vücutta metalik altına ve organik komponente (tioglukoz ve tiomalat gibi) ayrışırlar; altın albümin moleküllerine bağlanarak plazmada ve dokularda uzun süre tutulur. Mononükleer fagositlerin ve retikuloendotelial hücrelerin içine fagositoz suretiyle girer. Krizoterapi sırasında eklem sinovyal epitel hücrelerinde ve subsinovyal bağ dokusunda altın toplandığı ve tedavi kesildikten sonra orada aylarca kaldığı saptanmıştır.

Altın bileşiklerinden vücutta açığa çıkan tioglukoz ve tiomalat gibi tiol bileşiklerinin, penisilamin benzeri antiinflamatuvar etkinlik gösterdikleri, deneysel gecikmiş aşırı–duyarlık reaksiyonlarında ve adjuvant artritinde gösterilmiştir. Ancak vücuttan çabuk elimine edilen bu bileşiklerin, romatoid artritli hastalardaki terapötik etkinliğe katkısının olması kuşkuludur.

Altın tedavisi sırasında terapötik etkinliğin ortaya çıkması geç olur; buna karşılık yan tesirler kısa zamanda ortaya çıkarlar. Sinovite ait belirtilerin düzelmesi ve sedimentasyon hızının düşmesi **ortalama altı aylık uygulamadan sonra** başlar. Ağrı, sabah sertliği ve fonksiyon kısıtlılığı gibi durumlar daha erken düzelebilirler. Bazı hastalar altın tedavisine bilinmeyen nedenlerle iyi yanıt vermezler; bunun önceden kestirilmesi mümkün değildir. Başlangıçta oniki ay içinde ortaya çıkan yan tesirler, tedaviye devam edilirse giderek azalabilir.

Orotioglukoz ve orotiomalat sadece i.m. uygulanırlar. Haftada bir, ilk olarak 10 mg, ikinci hafta 25 mg, üçüncü hafta 25 veya 50 mg ve daha sonraki haftalarda 50 mg dozunda verilerek **toplam doz 800–1000 mg** olacak şekil-

de bir kür yapılır. Sonuç yeterli değilse tedavi kesilir; düzelme olmuşsa ve toksik belirti oluşmamışsa 2–3 haftada bir uygulanarak tedavi sürdürülür.

Ağızdan alınmaya özgü bir altın bileşiği olan **oranofin (auranofin)** günde bir kez 6 mg veya 2 kez 3 mg (1 kapsül) dozunda alınır.

Altın tedavisi sırasında en sık görülen yan tesirler **dermatit ve mukoza iltihaplarıdır** (mukokutanöz reaksiyon), **nefrotoksik etki, hepatotoksik etki ve kemik iliği depresyonu** (trombositopeni, agranulositoz ve aplastik anemi) yapabilir. İnjeksiyondan hemen sonra **nitritoid–krize** benzeyen anafilaktoid reaksiyon (başdönmesi, hipotansiyon, palpitasyon, terleme, bulantı ve kusma, halsizlik, bazen senkop gibi) yapabilir. Diğer yan tesirlere ve altın zehirlenmesinin tedavisine 11. Baskıda değinilmiştir (bkz. s. 860).

Penisilamin: Wilson hastalığı ve ağır metal zehirlenmelerine karşı kullanılmak üzere çıkarılmış sülfidrilli bir şelatördür. İnflamatuvar nitelikli hastalıklardan **sadece romatoid artritin bazı tiplerine** karşı etkili bulunmuştur. Psöriyatik tipteki romatoid artrite ve juvenil romatoid artrite etkisizdir. Altın bileşikleri gibi; klasik antiinflamatuvar ilaçlarla yeterli sonuç alınamayan olgularda ikinci sıra ilaç olarak kullanılır. Etki mekanizması T lenfositleri inhibe ederek immünosüpresyon yapmasına dayanır. Antikor sentezini inhibe eder ve immün komplekslerin klerensini artırır. Toksisitesinin fazlalığı, ilacın terapötik etkisine karşı duyarlığın bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi ve uygun yanıt veren olgularda düzelmenin **birkaç aylık bir uygulamadan sonra** ortaya çıkması yönlerinden penisilamin, altın bileşiklerine benzer. Yanıt veren olgularda altın bileşikleri derecesinde düzelme yapabilir. Tedaviye başladıktan sonra 6-12 haftadan önce düzelme beklenmez.

Penisilamin, ağızdan başlangıçta 125–250 mg dozunda ve günde tek doz halinde yemekten önce verilir; günlük doz 2–3 aylık intervallerle 250 mg miktarında artırılarak 500–750 mg'a kadar çıkarılabilir. Düzelmenin 6 ay sürdüğü görülmüşse doz yavaş olarak azaltılır.

Yan tesirleri sık olarak meydana gelir ve genellikle doza bağımlıdırlar. En sık görülenler **kaşıntı, cilt döküntüleri ve tat bozuklukları (dysgeusia) dır.** En ciddi olan, fakat seyrek görülenleri **kemik iliği baskılanması, nefrotik sendrom ve diğer böbrek bozuklukları ve otoimmün sendromlardır (myastenia gravis, polimyozit ve lupus–benzeri sendrom gibi).** Tedavi sırasında proteinüri veya hematüri yönünden ve kan hücrelerindeki değişmeler yönünden izleme yapılmalı ve bozukluk oluştuğunda ilaç kesilmelidir. Penisilamin ilaç ateşi yapabilir. Seyrek olarak bronşiyol ve alveol çeperini bozabilir.

Sulfasalazin: Antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkili bir sulfonamid olan sulfasalazin'in ağız yolundan günde 2 g (maksimum 3 g) verildiğinde romatoid artritli hastalarda penisilamin ve altın tedavisi kadar etkili olduğu ve yan tesir insidensinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu ilaç ankilozan spondilitte de yararlı olabilir. Antiinflamatuvar etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Olguların %2–30'unda makrositik anemi yapar. Bu ilacın diğer özelliklerine 37. Konuda değinilmiştir. Sulfonamid içermeyen esas antiinflamatuvar komponent olan 5–aminosalisilat (mesalazin) de günde ağızdan 1.5–2 g dozunda kullanılabilir.

Leflunomid: İmmünosüpresif nitelikte bir ön-ilaçtır. Barsak çeperi ve karaciğerden geçerken aktif metabolitine dönüşür. Hücresel ve hümoral immün yanıtı sırasıyla T ve B lenfositler üzerindeki etkisiyle baskılar. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. İmmün sataşmaya uğrayan T lenfositlerin proliferasyonunu esas olarak dihidroorotat dehidrojenaz enzimini inhibe etmek suretiyle baskılar. Romatoid artritte radyolojik belirtilerin ilerleme hızını yavaşlatma ve yetiyitimini düzeltme bakımından en az metotreksat ve sulfasalazin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Üç gün süre ile ağızdan günde bir kez 100 mg uygulanan yükleme dozundan sonra, günde 200 mg'lık idame dozuna geçilir. Aktif metabolitinin eliminasyon yarılanma ömrünün uzun (yaklaşık 2 hafta) olması kanda kararlı durum düzeyine ulaşmasını geciktirir. Terapötik etkisi **4 haftada ortaya çıkar.** En sık görülen yan tesirleri diyare, solunum sistemi iltihabı, baş ağrısı, döküntü ve serum hepatik transaminazlarının (aminotransferazlarının) yükselmesidir. Dispepsi, saç dökülmesi, kan basıncı yükselmesi ve nadiren kemik iliği baskılanması yapar. Gebeler ve çocuk sahibi olmak isteyen erkeklerde teratojenik etkisi nedeniyle kullanılmamalıdır.

Sitokin modülatörleri: Romatizmal inflamasyonda önemli role sahip T lenfositlerinin sitokinler ve antijen sunan hücreler tarafından aktive edilmesini engelleyerek immün temelli inflamasyonu baskılayan ilaçlardır. Bunlar arasındaki: (i) bir iltihap mediyatörü olan tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) inhibitörü olan **adalimumab, etanersept, infliksimab, sertolizumab pegol** ve **golimumab** (ii) T lenfositlerinin ko-stimülasyonla tam olarak aktive edilmesi için gerekli olan interlökin-2'yi bloke eden **abatasept**, (iii) B lenfositleri üzerindeki CD20 (cluster of differentiation 20) proteinine bağlanarak doğal öldürücü hücreler (NK cells) tarafından kompleman aracılığıyla B hücreleri yıkımını artıran **rituksimab**, (iv) interlökin-6 inhibitörü **tosilizumab** (v) ve önemli bir immün inflamasyon mediyatörü olan interlökin-1 etkinliğini inhibe eden İL-1 reseptör antagonisti **anakinra** bulunur. İntravenöz infüzyonla ve bazıları cilt altına injeksiyon suretiyle uygulanır.

Sitokin modülatörü ilaçlar romatoid ve benzeri romatizmal hastalıkların tedavisinde standart hastalığı modifiye edici anti-artritik ilaçlara yeterli yanıt vermeyen orta veya ağır dereceli, hastalığı aktif olan olgularda kullanılırlar. Altı ay içinde yeterli yanıt alınamayan olgularda ilaç kesilir. Bu ilaçlardan bazıları romatizmal hastalıklar dışındaki indikasyonlarda da kullanılırlar. Bu ilaçlarla ilgili ayrıntılı bilgi 37. Konu'da verilmiştir.

GUT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Gut, ürik asid metabolizmasının bozukluğu sonucu oluşan hiperürisemi ve akut artrit nöbetleri ile kendini gösteren kronik bir hastalıktır. Zamanla eklemlerde ve böbreklerde sodyum ürat birikintileri (tofus) ve idrar yollarında ürat taşı oluşumuna neden olabilir. Gutlu hastalar normal kişilere göre 80 kez daha fazla taş oluşma riskine maruzdurlar. Üriseminin normal değerinin üst sınırı erkeklerde 7.5 mg/dl ve kadınlarda 7 mg/dl olarak kabul edilir. Ürik asid vücutta nükleik asidler içindeki purin bazlarının yıkılması sonucu meydana gelir ve böbreklerden atılır. **Primer gut** herediterdir ve bu hastalıkta ürik asidin oluşumu fazlalaşmış ve aynı zamanda itrahı (atılımı) azalmıştır. **Sekonder gut,** vücutta çekirdek yıkımının arttığı lösemi, myeloid metaplazi ve polisitemi hallerinde görülür. Ayrıca böbreklerden ürik asid itrahını azaltan ilaçlarla (örneğin tiazidler, etakrinik asid ve furosemid gibi diüretikler ve pirazinamid ve etambutol gibi tüberkülostatikler ile) tedavi sırasında ya da hiperlaktikasidemi hallerinde (diyabetik asidoz, açlık ve alkolizm gibi) gelişir. Kanserli hastaların antineoplastik ilaçlarla tedavisi sırasında hücre (çekirdek) yıkımının artması da aşırı hiperürisemiye yol açabilir.

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar (kolşisin hariç) ya vücutta ürik asidin oluşumunu azaltarak (allopurinol, febuksostat) veya böbreklerden itrahını artırarak (ürikozürik ilaçlar) terapötik tesir oluştururlar.

Ürik asid böbreklerden hem glomerüllerden süzülmek ve hem de proksimal tübüller tarafından salgılanmak suretiyle itrah edilir. Birinci yoldan itrah daha büyük miktarda olur; fakat süzülen ürik asid kısmen, proksimal tübüllerden reabsorpsiyona uğrar. O halde ürik asid proksimal tübül hücresinde iki yönde taşınmaktadır. Bu taşınma bir aktif transport olayıdır. Tübül hücresinde organik anyonları salgılama ile görevli taşıyıcı, bu olayda rol oynar. Taşıyıcı, peritübüler aralıktan aldığı ürat'ı hücrenin öbür yüzünde lumen içine salıverir (salgılama), geri dönerken lümenden ürat'ı alır ve peritübüler yüzde serbest bırakır (reabsorpsiyon). **Ürik asid itrah hızı,** bir yanda glomerüllerden filtrasyon ve tübüllerden salgılanma hızı ve diğer yanda tübüllerden reabsorpsiyonunun hızı arasındaki dengeye bağlıdır.

Ürik asid itrahını artıran ilaçlara **ürikozürik ilaçlar** adı verilir. Bu ilaçlar esas itibariyle ürik asidin proksimal tübül hücresi tarafından reabsorpsiyonunu önleyerek etki yaparlar.

Kolşisin ve bazı antiinflamatuvar analjezikler (diklofenak sodyum, piroksikam, indometasin, naproksen ve sulindak gibi) ilaçlar akut gut nöbeti sırasında, **nöbeti tedavi (geçirmek) için** kısa süre kullanılırlar. Allopurinol, probenesid, benzbromaron ve sulfinpirazon kronik gutta, akut nöbeti önlemek amacıyla **profilaktik olarak** devamlı kullanılırlar. Plazma ürik asid düzeyini düşüren bu ilaçlar akut gut nöbeti sırasında kontrindikedirler; dokulardaki üratı mobilize ederek iltihaplı bölgeye çökme olasılığını artırırlar. Profilaksıde yardımcı ilaç olarak kolşisinden de yararlanılabilir.

Kolşisin

Çiğdem (Colchicum autumnale) bitkisinin soğan ve tohumundan elde edilen ve gut tedavisinde eskidenberi kullanılan bir alkaloiddir. Ürik asid metabolizmasını etkilemez ve ürikozürik etkisi yoktur. Sadece gut artritinde antiinflamatuvar etki gösterir, diğer tip artritlerde böyle bir etkisi yoktur.

Akut gut artriti periartiküler dokuda çöken ürat kristallerinin granulositler tarafından fagosite edilmesiyle başlatılır; fagositoz sonucu lizozomlar parçalanır, proinflamatuvar maddeler ortama salıverilir ve fagositlerin metabolizmaları hızlı olduğu için fazla laktik asid oluşur. Dokunun asidleşmesi ürat kristallerinin oluşumunu artırır; bu da fagositozun daha hızlanmasına neden olur. Böylece bir kısır döngü meydana gelir. Ürat kristalleri tarafından Hageman faktörü'nün aktive edilmesiyle dokuda kininlerin açığa çıktığı ve bunların damarlarda permeabiliteyi artırdıkları, ağrı oluşturdukları ve granülosit migrasyonunu hızlandırdıkları sanılmaktadır. Ayrıca ürat granülositlerde, güçlü bir kemotaktik madde olan lökotrien B_4'ün sentezini stimüle eder. Kolşisin, **ürat kristallerinin fagositozunu engelleyerek** dokunun asidleşmesini, böylece yeniden kristalleşmeyi ve lökosit migrasyonunu önler. Lökositlerin migrasyonunun önlenmesinin, hücre içindeki **mikrotübüllerin** kolşisin tarafından parçalanmasına bağlı olduğu sanılmaktadır.

Kolşisin'in granülositlerde, artrit oluşmasına katkıda bulunan bir glikoprotein'in yapımını veya salgılanmasını inhibe etmek suretiyle antiartritik etki yaptığı da ileri sürülmüştür. Bu maddenin ürat kristallerinin granülositler tarafından fagositozu sırasında oluştuğu gösterilmiştir.

Kolşisin ağız yolundan alındığında mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilir. Kısmen karaciğer tarafından safra içinde itrah edilir ve enterohepatik siklusa girer. Akut gut nöbetinin tedavisinde 0.5–0.6 mg dozunda ağızdan önce saatte bir 5 kez verilir; bundan sonra ağrı kesilene veya gastrointestinal toksik belirtiler ortaya çıkana kadar aynı doz iki saatte bir tekrarlanır. Biraz daha farklı kür şemaları da vardır. Genellikle 4–10 mg'lık toplam doz ağrıyı geçirmeye yeterlidir. Bazen ağrı kesilmeden önce bulantı, kusma, sulu ve kanlı diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal toksik belirtiler ortaya çıkar; bu tablo ilacın toksik doz düzeyine erişildiğini ve kesilmesi gerektiğini gösterir. Akut nöbet başladıktan sonra kolşisin ne kadar erken verilmeye başlanırsa o derece çabuk ve başarılı sonuç alınır. Nöbetin **ilk birkaç saati içinde** tedaviye başlanırsa olguların aşağı yukarı %95'inde kür başarılı olur. Kolşisinin gut artriti için özgül olması nedeniyle artritin türünü saptamakta tanı bakımından önemi vardır. Nöbet geçtikten sonra birkaç gün daha, günde 3 kez 0.5–0.6 mg dozunda verilir. Sonra iki günde bir, bir kezde 0.5–2 mg dozunda verilerek devamlı profilaksi sağlanabilir. Eğer gastrointestinal belirtiler ağrı kesilmeden önce belirmiş ve kür başarısız olmuşsa ilaç kesilir; en az üç günlük bir aradan sonra ikinci küre başlanabilir.

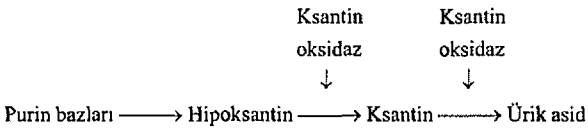
Kolşisin yüksek dozda verildiğinde damar endotelini zedeler, hipovolemi, şok, hematüri ve böbrekte «shut-down» (damarların kapanması) sonucu oligüri yapabilir. Böbrek yetmezliği olan gutlularda, uzun süre intermitent (haftada iki kez 0.6 mg) kullanılmasının seyrek olarak nöropati ve proksimal myopati yaptığı bildirilmiştir. Nöropati uzun süre kullanılan kolşisin'in, doza bağımlı bir şekilde ince barsak mukoza epitelini bozarak B_{12} vitamini malabsorpsiyonu yapmasına ve ayrıca nöronlarda mikrotübülleri yıkmasına bağlıdır. Barsak epitel hücresinde meydana getirdiği lezyon, "intrinsik faktör–B_{12} vitamini kompleksi" reseptörünün azalması şeklindedir. Malabsorpsiyona bağlı B_{12} vitamini eksikliğinin semptomatik hale gelmesi 3–6 yıl alır; ancak, yaşlılarda daha çabuk olabilir.

Ailesel Akdeniz ateşi (FMF) ve Behçet sendromu olgularında krizleri önlemek için de kullanılır. Behçet sendromunda günde 2-3 kez 0.5 mg verilmesi ağız ve jenital bölgedeki yaraları azaltır.

Allopurinol

Pirazolopirimidin türevi ve kimyasal yapısı bakımından hipoksantin'e benzeyen bir ilaçtır. Ürik asid oluşumunu azaltır; ürikozürik veya antiinflamatuvar etkisi yoktur.

Purin bazlarının yıkılması sonucu meydana gelen hipoksantin'in ürik aside dönüşümünü sağlayan **ksantin oksidaz enziminin inhibitörüdür**. Purin bazlarından vücutta ürik asid oluşumu ksantin oksidazla katalize edilen aşağıdaki reaksiyonlar sonucu olur:



Adıgeçen enzim allopurinolu da etkiler ve onu oksipurinola çevirir; bu madde de inhibitör etkiye sahiptir ve uzun etkilidir. Allopurinolun eliminasyon yarılanma ömrü 2–3 saat, oksipurinolunki 18–33 saattir. Eliminasyonlarına renal itrahın katkıda bulunması nedeniyle böbrek yetmezliğinde allopurinol dozunun azaltılması gerekir.

Allopurinol alanlarda ürisemi düşer, idrarla atılan ürat miktarı belirgin şekilde azalır. Buna paralel olarak ksantinüri ve hipoksantinüri artar; ancak ksantin ve hipoksantin, ürik aside göre suda çok fazla çözündüklerinden ilacı alanlarda idrarda ksantin ve hipoksantin taşı meydana gelmesi olasılığı düşüktür. Allopurinol, serumun ksantin ve hipoksantin düzeyini 4–5 katına çıkarır. Allopurinol ile tedaviye başlanılan hastaların fazla su içmeleri tavsiye edilir.

Allopurinol başlangıçta ağızdan günde bir kez 100 mg, tercihan yemekten sonra verilir; doz bir aylık tedavinin sonunda 100 mg'lık ilavelerle günde 300 mg'a kadar çıkartılır. Orta şiddetteki olgularda günde 300-600 mg, ağır durumlarda 700-900 mg verilir. 300 mg'ın üstündeki dozlar günde 2-3 keze bölünerek verilir. Plazma ürik asid düzeyinin, normal üst sınırın 2 mg/dl altında tutulması hedeflenir. Bu hedefe varılınca günde tek doz halinde sürekli alınır. Başlangıçta yüksek dozda verilmesi gut krizini tetikleyebilir.

Allopurinol'un en sık görülen yan tesirleri ciltte, ürtikerden eksfoliyatif dermatite kadar değişen şiddetteki döküntülerdir; bunlar genellikle birkaç ay süren tedaviden sonra ortaya çıkarlar. İlacın hepatotoksik tesiri de vardır. İlaç ateşi, vaskülit ve lökopeni yapabilir.

Febuksostat

Febuksostat, gutlu hastalarda hiperüriseminin tedavisi için onay almış pürin yapısında olmayan yeni bir ksantin oksidaz inhibitörüdür. Allopurinolun aktif metaboliti olan oksipurinol ksantin oksidazın indirgenmiş şeklini inhibe ederken, febuksostat hem indirgenmiş ve hem de oksidize enzimi inhibe edebilmektedir.

Febuksostat, akut gut nöbetlerinin tedavisi için indikedir. Asemptomatik hiperürisemide kullanılması önerilmemektedir. Tedaviye 40 mg günlük doz ile başlanması ve iki hafta içinde hedeflenen serum ürik asit düzeyine ulaşılmazsa 80 mg günlük doza çıkılması önerilmektedir.

En sık görülen yan etkileri; karaciğer fonksiyon bozukluğu, bulantı, eklem ağrıları ve döküntüdür. Tedavi esnasında karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir. Tedavinin başlangıcında, dokudaki birikintilerden ürat salınımına neden olarak gut nöbetine yol açabilir.

Probenesid

Böbreklerde proksimal tübülleri etkileyerek ültrafiltrattaki üratların reabsorpsiyonunu azaltır. Böylece **ürikozürik etki** yapar ve ürisemiyi düşürür. Gutlu veya sekonder hiperürisemili kimselerde gut nöbetinin profilaksisi için devamlı olarak kullanılır.

Probenesid proksimal tübül hücreleri tarafından salgılanan asidik bir ilaçtır. Hücrenin peritübüler yüzünden lumene bakan yüzüne geldiğinde, aynı taşıyıcı ile taşınan diğer birçok ilacın aksine, taşıyıcıdan tamamiyle ayrılmaz, kısmen bağlı kalır. Bunun sonucu taşıyıcı, lumenden ürik asid'i alıp bağlayamaz ve ürik asid reabsorpsiyonu azaltılmış olur.

Probenesid ve diğer ürikozürik ilaçlar verilmeye başlanmadan önce: (i) hastaya günde 3 litre su verilerek su diürezi yapılır; (ii) ürat itrahı çok yüksekse ilave olarak, günde 3–6 kez 1 g potasyum sitrat verilerek idrar bazikleştirilir. Bunlar yapılmadığı takdirde başlangıçta, fazla miktarda idrara geçen üratlar, kristaller halinde tübüllerde çökebilirler ve idrar yollarında taş oluşturabilirler. Bundan sonra günde ağızdan iki kez 250 mg probenesid verilerek tedaviye başlanır. Günlük doz 4 haftada bir 500 mg artırılarak günde 2 kez 1 g'lık maksimum düzeye çıkarılabilir. Bu ilacın da başlangıçta yüksek dozda alınması gut krizini tetikleyebilir. Vücutta biriken ürat havuzu tükenip günlük ürat itrahı azalınca doz azaltılır; haftada iki kez 0.5 g dozunda verilerek, ürikozürik tesir idame ettirilebilir. Ürat taşı olan olgularda kontrindikedir. Kriz sırasında kullanılmamalıdır.

Probenesid alanlarda gastrointestinal kanalda tahrişe bağlı olarak bulantı, kusma ve diyare meydana gelebilir. Ciltte döküntülere neden olabilir. Sulfonamidler ile birlikte alınırsa onların itrahını azaltıp kan düzeylerini yükseltebilir. Aspirin ve salisilatlar ürikozürik ilaçların etkisini antagonize eder.

Benzbromaron: Etki mekanizması ve yan tesirleri bakımından probeneside benzeyen yeni bir ürikozürik ilaçtır. Eliminasyonu daha yavaş ve etki süresi daha uzundur. Profilaktik olarak günde 1 kez ağızdan 100 mg verilir.

Antiinflamatuvar analjezikler

Akut gutta ağrıyı gidermek için kullanılan antiinflamatuvar analjezikler naproksen, indometasin, diklofenak sodyum, etorikoksib ve piroksikam'dır.

Yukarıdaki ilaçlardan başka **sulindak** da gut artritinin tedavisinde yüksek doz sınırında kullanılabilir. Aspirin veya diğer salisilatlar (diflunisal dahil) gut tedavisinde kontrindikedir, bu son ilaçlar, yüksek dozda ürik asid retansiyonuna neden olabilirler ve nöbeti daha kötü yapabilirler.

Rasburikaz

Rasburikaz, ürik asiti suda çözünen ve inaktif metaboliti olan allantoin'e enzimatik oksidasyonunu sağlayan rekombinant ürat oksidaz enzimidir. Ürat düzeyini allopurinolden daha etkili bir şekilde düşürdüğü bildirilmiştir. Lösemisi, lenfoması ve solid tümörü olan ve antineoplastik kemoterapi sonrası belirgin akut hiperürisemisi olan pediatrik hastaların tedavisi için indikedir. Gutta indikasyonu yoktur.

Antiinflamatuvar Analjeziklerin Klinik Farmakolojisi

Non–steroidal antiinflamatuvar ilaçların en önemli kullanılış yerlerinden birini aşağıdaki **artrit şekilleri oluşturur**. İlaçların farmakolojik özelliklerine değinmeden önce artritlerin başlıca özelliklerinin belirtilmesinde yarar görülmüştür. Bu indikasyonlarda sözkonusu ilaçlar, uzun süre ve genellikle, hastanın dayanabileceği en yüksek günlük doz düzeyinde kullanılırlar. Vurgulanması gereken diğer bir nokta antiinflamatuvar ilaçların bu indikasyonlarda **radikal değil, sadece palyatif tedaviye olanak vermeleridir.** Artritlerin tedavisinde öngörülen **başlıca amaçlar** hastanın günlük yaşamını ve çalışmasını engelleyen, eklemlerdeki hareket kısıtlılığını düzeltmek ve eklemlerde zamanla meydana gelen dejeneratif bozuklukları geciktirmektir. Bu amaçla ilaç tedavisinden başka, duruma göre fizyoterapi yapılması, eklemlerin istirahate alınması için ortopedik malzemelerin uygulanması, psikoterapi, beslenmenin yeterli durumda sürdürülmesi ve gerekirse cerrahi girişim yapılması gibi önlemlere de başvurulur.

Artritler gibi belirgin bir inflamasyona bağlı durumlar dışında, genel bir analjezik olarak da kullanılırlar; bu son kullanılış şeklinde **tek** başlarına kullanılabildikleri gibi, bağımlılık yapma potansiyeli düşük olan kodein, kodein türevleri ve dekstropropoksifen gibi narkotik analjeziklerle kombine olarak da kullanılırlar. Biri **periferik analjezik etki** ve diğeri **santral analjezik etki** oluşturan bu iki tür analjezik ilacın kombinasyonu aditif etkileşme gösterir. Bu durumda her bir ilacın tek başına gösterdiği etkiye göre daha güçlü bir analjezik etki beklenirse de uygulamada narkotik analjezikle kombinasyonun yeterli dozda verilen NSAİİ'ye göre pek fazla bir analjezi yapmadığı anlaşılmıştır. Antiinflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici etki güçleri için bir «**tavan**» sözkonusudur; dozun olağan doz sınırının üstüne çıkarılması analjezik etki şiddetini fazla yükseltmez; örneğin aspirin dozu, 500–650 mg'lık mutad düzeyden 900–1000 mg düzeyine çıkarılsa analjezik etkideki artma doz artırım oranına eşit bir oranda olmaz.

Non–steroidal antiinflamatuvar analjezik ilaçların kullanıldığı **başlıca klinik durumlar** ile bunların konu ile ilgili özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

(i) Romatoid artrit: Kronik inflamatuvar eklem hastalıklarının en sık görülen şeklidir. Total nüfusun yaklaşık % 1'inde oluşur. Kadınlarda erkeklere göre 2–3 kez daha sık görülür. İleri dönemde hiperplastik sinovyal doku (pannus), eklem kıkırdağını, kıkırdak altındaki kemik dokusunu, eklem kapsülü ve ligamentlerini progresif bir şekilde bozar. İltihap otoimmün mekanizmaya bağlıdır. Genellikle, IgM türü bir immünoglobülin olan, **romatoid faktör (RF) oluşmuştur.** IgG–RF–kompleman üçlü kompleksinin sinovyal membranda çöktüğü saptanmıştır. Eklem bozukluklarından başka, travmaya maruz kalan yerlerde romatoid nodüller oluşur. Ağır olgularda iç organlarda genellikle klinik belirti vermeyen vaskülit ve nodüler lezyonlar bulunmuştur.

Romatoid artritin **erişkin tipi** ve çocuklarda görülen **juvenil tipi** vardır. Juvenil romatoid artrit 16 yaşından önce başlayan romatoid artrit diye tanımlanır. Bu tür romatoid artritin başlangıçtaki durumuna göre **sistemik** (akut febril), **posiartiküler** (4 veya daha az eklemi tutan) ve **poliartiküler** (5 veya daha fazla eklemi tutan) şekilleri vardır. Juvenil romatoid artritin posiartiküler tipinde olguların yaklaşık yarısında genellikle subklinik olarak seyreden kronik iridosiklit gelişir. Juvenil romatoid artritte, erişkin tipinin aksine, prognoz daha iyidir; olguların % 75–80'inde tam bir düzeltme meydana gelir.

Romatoid artritin gerek erişkin ve gerekse juvenil tipinde ilk olarak denenmesi gereken antiinflamatuvar ilaç aspirindir ve analjezik olarak kullanılan dozuna göre yüksek dozda (günde 4 kez 0.6-1 g, yemeklerden sonra ve yatarken hafif bir kahvaltıyla) kullanılır. Aspirine ve diğer NSAİİ'lerle yapılan (örneğin günde 2 kez 75 mg veya 3 kez 50 mg ya da bir kez 100 mg yavaş salan diklofenak, günde en fazla 1200 mg naproksen veya 3200 mg ibuprofen gibi) 2-4 aylık tedavi ile eklemlerdeki ağrı ve şişlikte düzelme olmadıysa tedaviye "hastalık modifiye edici" ilaçların eklenmesi düşünülür (altın bileşikleri, penisilamin, glukokortikoidler, sitotoksik immünosüpresifler ve leflunomid gibi). Glukokortikoidler oral veya gerekirse

intraartiküler uygulanabilirler. Erişkin tipi romatoid artrit olgularının %75'inde ilaç tedavisi ve diğer önlemlerle hastalık birinci yıl içinde kontrol altına alınır. Yüzde 10 kadarında tüm tedavi çabalarına karşın deformite gelişir. Juvenil tipteki olgularda, yan tesirlerinin çocuklarda daha tehlikeli olması nedeniyle indometasin, klorokin ve hidroksiklorokin kullanılmaz.

(ii) Ankilozan (ankiloz–yapıcı) spondilit: Primer olarak omurga ve çevresindeki yapılarda (özellikle sakroiliyak ve lomber eklemlerde) oluşan ve sonunda ankiloza götüren kronik progresif bir poliartrittir. Omurlar arasındaki annulus fibrosus'ların ve eklem çevresindeki yumuşak dokuların kalsifikasyonuna neden olur. Genellikle 10–30 yaşlar arasında başlar. Ek bilgi için bkz. 11. Baskı s. 864.

(iii) Osteoartrit (dejeneratif eklem hastalığı ve yumuşak doku bozuklukları): Osteoartrit eklem kıkırdağının harap olması şeklinde başlayan, kıkırdak altındaki kemik dokusunda osteoskleroz oluşması ve eklem yüzeyinin kenarlarında (kemik ve kıkırdak proliferasyonuna ve proliferatif dokuda kalsifikasyona bağlı) osteofit oluşması şeklinde gelişen dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Nedeni belli değildir. Her ne kadar dejeneratif bir hastalıksa da ikincil olarak **periartiküler iltihap dokusu** oluşur. Genellikle orta ve ileri yaşlarda başlar. En çok diz ve kalça eklemlerini tutarak buralarda sırasıyla Haberden ve Bouchard düğümleri denilen lezyonları oluşturur.

Tedavi için önce kilo verdirme ve ekzersiz gibi ilaç dışı yaklaşımlar uygulanır. İlaç olarak başlangıçta ağrıyı gidermek için ibuprofen (günde 1.2 g) veya parasetamol (günde 4 g) tercih edilir. Yeterli bulunmazsa bu iki ilaç birlikte verilir veya parasetamol (günde 4 g) ve düşük dozda diğer bir NSAİİ birlikte verilir. NSAİİ ile birlikte kodein veya bir kodein türevi hafif opioid analjezik verilebilir. Gerekirse indometasin, ibuprofen, naproksen, diklofenak, tolmetin ve sulindak gibi daha güçlü antiinflamatuvar etki yapan ilaçlarla tedavi yapılır. Glukokortikoidler genellikle yararsızdır; ancak ikincil olarak sinovit gelişmişse intraartiküler glukokortikoid injeksiyonu yapılır. İlaç tedavisinin yanısıra fizik tedavi (ısıtma veya ekzersiz şeklinde) veya istirahat tavsiye edilir. Antiinflamatuvar analjeziklerin bu hastalıkta bir taraftan ağrıyı baskılarken öte yandan dejeneratif bozuklukları olumsuz yönde etkileyebilecekleri ileri sürülmüştür. Yumuşak doku iltihabı belirginse intraartiküler kortikosteroid düşünülebilir. Sinovyal sıvıdaki doğal hyalüronik asidi takviye etmek için steril sodyum hyalüronat veya hilan G-F20 solüsyonlarının intraartiküler injeksiyonu 1-6 ay süreyle ağrıyı azaltabilir.

(iv) Psöriyatik artrit: Cilt veya tırnak psöriyazisi olgularının bir kısmında gelişen ve romatoid artrite benzeyen eklem belirtileri ile kendini gösteren (fakat RF–negatif) bir artropatidir. Daha ziyade el ve ayak parmaklarındaki eklemleri tutar. Spondilit ve sakroiliyak artrit oluşabilir. Ciltaltında nodül oluşmaz. Ek bilgi için bkz. 11. Baskı, s. 865.

(v) Reiter sendromu: Genç erişkin erkeklerde meydana gelen ve genellikle konjonktivit, üretrit ve seyrek olarak blenorajik keratoderma ile birlikte oluşan rekurrent bir artrittir. Nedeni kesinlikle belli değildir. Ek bilgi için bkz. 11. Baskı, s. 865.

(vi) Romatik ateş: Kısa bir süre önce geçirilmiş grup A streptokok infeksiyonunun immünolojik bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan ve genellikle artrit ile birlikte olan ateşli bir hastalıktır. Eklemlerde kızarıklık şişme, lokal hipertermi ve eksüda toplanması olur. İltihap eklemlerden başka beyin, kalp, ciltaltı bağ dokusu ve ciltte de oluşabilir; buna bağlı olarak kore, kardit, ciltaltında iltihabi nodüller ve erithema marginatum adı verilen kısa ömürlü lokal eritem ortaya çıkar. Genellikle 4–18 yaşlar arasında olur; bu yaşlar dışında nadir görülür. Ailesel eğilimin rolü vardır. Hafif veya semptomsuz streptokok infeksiyonu geçirenlerin yaklaşık %3'ünde romatik ateş gelişir. Bazen eklem belirtileri olmaz sadece semptomsuz, hafif bir kardit şeklinde seyreder. Kardit kalbin üç tabakasını da (myokard, epikard ve endokard) tutabilir.

Romatik ateş tedavisinin standart ilacı **aspirin ve sodyum salisilattır**, diğer analjezik ilaçlar kullanılmazlar. Sadece hafif bir artrit gösteren olgularda aspirin analjezik dozda kullanılır. Ağır artritli olan olgularda veya kardit gelişmiş olan olgularda aspirin yüksek dozda (günde 60 mg/kg, hatta 90 mg/kg 5-6 doza bölünerek) belirtileri kontrol altına alacak veya dayanıksızlık belirtilerine neden olacak bir düzeyde uygulanır. Ek bilgi için bkz. 11. Baskı, s. 865.

(vii) İskelet–kas sistemi ile ilgili diğer lezyonlar: Eklem–dışı romatizmalar (bursit, tendinit, tendosinovit, fibromyozit, bel ağrısı, diğer adıyla siyatik gibi), travmatik sinovit, çizgili kasların zedelenmesi, ligamentlerin zorlanması, pannikülit, servikal radikülopati ve benzeri servikal kas–iskelet bozuklukları gibi durumlarda parasetamol, aspirin, ibuprofen, diklofenak, naproksen veya diğer antiinflamatuvar analjezikler denenebilir. NSAİİ'ler spor zedelenmelerinde de kullanılabilirler. Yüzeyel lezyonların tedavisi için lokal uygulanan jel şekilleri çıkarılmıştır; bunların antiinflamatuvar etki yapacak konsantrasyonda dokuya sokulmaları şüphelidir.

(viii) Tümörlerin kemiğe metastazına bağlı kemik ve eklem ağrıları: Sözkonusu metastazlar kemiğin harap olmasına ve yeni kemik oluşumuna yol açar. Bu durum, kemikte, özellikle yoğun şekilde periostta, bulunan myelinli ve myelinsiz aferent sinir liflerini uyararak ağrıya neden olur. Periartiküler dokuda ve kemik etrafındaki yumuşak dokuda da nosiseptörler vardır; fakat kemik iliği ve kemiğin korteks kısmı ağrıya duyarlı değildir. Kemikte metastaza bağlı değişikliklere, artmış prostaglandin E_1 ve E_2 sentezi eşlik eder; bu maddeler nosiseptörlerin duyarlığını artırarak ağrı oluşmasını kolaylaştırırlar; ayrıca, metastaza bağlı olarak sentezi artan "osteoklast aktive eden faktör"ünde nosiseptörleri aktive ettiği sanılmaktadır. Prostaglandin sentezini inhibe eden antiinflamatuvar analjeziklerin ve glukokortikoid ilaçların, ağrıyı azaltmaları ve metastazın büyümesini yavaşlatabilmeleri nedeniyle, kemik metastazı ağrısının tedavisinde özel bir yerleri vardır.

(ix) Diğer tür kanser ağrıları: Antiinflamatuvar analjeziklerin kanser ağrısındaki yerine 64. Konuda değinilmiştir.

(x) Diğer ağrılı durumlar: Başağrısı, dişağrısı, dismenore ve yumuşak doku zedelenmesinde ve **postoperatif ağrılarda** NSAİİ'ler ağrı kesici olarak kullanılabilirler. Orta ve şiddetli akut ağrıda parenteral (genellikle i.m.) verilmeleri gerekir; kronik ağrıda veya hafif ağrıda oral veya rektal yoldan verilmeleri tercih edilir.

Bu durumlarda sözkonusu ilaçlar tek başlarına yeterli derecede etkili değillerse, kodein ve dekstropropoksifen gibi zayıf narkotik analjeziklerle birlikte ağızdan kullanılırlar. Postoperatif ağrılarda ağrı şiddetli ise ve sözkonusu ilaçlarla yeterli derecede kontrol altına alınamadı ise morfin veya benzeri bir kuvvetli opioid ilaç uygulanır. **Üreter ve safra yolu koliklerine karşı** antiinflamatuvar analjezikler, güçlü opioid analjezikler kadar, hatta bazen daha fazla etkili bulunmuşlardır. Antiinflamatuvar ilaçlar, kısa süreli bazı cerrahi girişimlerden önce ağrı profilaksisi için, seyrek de olsa preoperatif kullanılabilirler.

Bu ilaçların perioperatif (ameliyat sırası ve sonrası) kullanılmalarında **risk/yarar oranları** aşağıdaki şekilde değerlendirilir. Solunum deprese etmemeleri, mide boşalmasını geciktirmemeleri, hastanın psikomotor performansını bozmamaları, genellikle bulantı ve kusma yapmamaları bu ilaçların narkotik analjeziklere göre üstünlüğünü teşkil eder. Öte yandan (i) kanama eğilimini aşırı derecede olmasa bile artırmaları, (ii) mide–barsak lezyonu yapmaları, (iii) renal fonksiyonu bozmaları, (iv) anestezi ve ameliyatın yarattığı stres durumunun gastrointestinal ve renal yan tesir olasılığını artırmaları ve (v) bu ilaçların stres olayını baskı altına alamamaları sakınca teşkil eden özellikleridir. Risk/yarar oranları kullanılacağı duruma ve ilacın antiinflamatuvar etkinlik derecesine göre değişebilir. Bu noktalara dikkat ederek perioperatif dönemde akut ağrı tedavisi için kullanılmalarında mutlak bir sakınca yoktur. Bu durumda narkotik analjeziklerle, azaltılmış daha az toksik dozda kombine olarak kullanılırlar ve hastanın daha az narkotik analjezik ilaca maruz kalmasını sağlarlar (**narkotik tasarruf ettirici**, "sparing", **etki**).

(xi) Kardiyovasküler hastalıklar: Aspirin'in **antitrombositik olarak** tromboembolik hastalıklarda kullanılışına ayrıntılı olarak 45. Konuda değinilmiştir. İndometasin prematürelerde ductus arteriosus açıklığının tedavisinde kullanılır ve cerrahi girişime gerek olmadan kapanmayı sağlayabilir. Bu indikasyondaki terapötik etkisi prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlıdır. Ductus arteriosus açıklığı olgularının %79–91'inde i.v. indometasin'in (0.2 mg/kg 1–3 doz) kapanmayı sağladığı bulunmuştur (Walters, 1988). Oral yoldan verildiğinde yeni doğanlarda biyoyararlanımm değişkenliği nedeniyle olguların ancak %18–85'inde etkili bulunmuştur. Bu indikasyonda doğumdan sonraki 2 hafta içinde kullanılmalıdır.

(xii) Jenitoüriner hastalıklar: Glomerüler hastalıklarda proteinürinin azaltılması için, erken doğum eyleminde eylemin geciktirilmesi için ve dismenore ve nokturnal enureziste tedavi için antiinflamatuvar analjezikler yararlı olurlar. Erken doğum eylemini durdurmak için (tokolitik olarak) gebeliğin 32 haftasından önce kullanılmaları tavsiye edilmez. İndometasinin daha erken kullanılması sonucu, başta nekrotizan enterokolit ve kafa–içi kanama olmak üzere yenidoğanda ciddi komplikasyon riskinin fazla arttığı saptanmıştır.

(xiii) Göz ameliyatları: Diklofenak sodyum, ketorolak trometamol ve flurbiprofen sodyum sırasıyla % 0.1, 0.5 ve 0.03'lük steril oftalmik solüsyon şeklinde lezyonlu göze damlatılarak katarakt ameliyatı sırasında myozis oluşmasını inhibe etmek, katarakt, şaşılık ameliyatları ile argon lazer trabeküloplastisinden sonra ameliyat-sonrası iltihabı önlemek ve keratotomi veya kazaya bağlı travmanın yaptığı ağrıyı gidermek için lokal kullanılırlar. Mevsimsel alerjik konjonktivite bağlı rahatsız edici semptomları gidermekte de yararlı olurlar. Kortikosteroidlerin kontrindike olduğu durumlarda onların yerini tutarlar.

(xiv) Kolorektal kanserin önlenmesi: COX-2 enziminin barsak dokusunda aşırı etkinliği bu kanser türü için bir risk faktörüdür. Bu nedenle COX-2 inhibitörleri kolorektal kanseri önleyici etkilerini araştırmak için halen insanlarda denenmektedir.

Ateşin klinik yönü ve düşürülmesi

Ateş (pirezis), esas olarak immün sataşmaya bağlı olarak meydana gelen akut faz reaksiyonunun bir kısmını teşkil eden ve hipotalamik termoregülatör merkez tarafından eşgüdülen (koordine edilen) otonomik, nöroendokrin ve davranışsal yanıtlardan oluşan adaptif bir reaksiyondur (bkz. s.838-39). Ana göstergesi vücut temperatürünün 1–4°C arasında değişen bir ölçekte artmasıdır. Temperatür yükselmesini ve onun yüksek düzeyde idamesini sağlayan olaylar, soğuk bir ortamda vücut temperatürünü normal düzeyde sürdürmek için aktive edilen fizyolojik mekanizmalarla aynıdır. Bunlar, kan akımının ciltten derin damar yataklarına kaydırılması ve terlemenin azaltılması gibi otonomik sinir sistemi ile ilgili olaylar, vazopresin salgılanmasının azaltılması ve böylece ısıtılacak sıvı kitlesinin düşürülmesi gibi endokrin olaylar ve titreme, üşüme ve sıcak bir ortam arama gibi davranışla ilgili olaylardır. Ateş sırasında karaciğer, **akut faz reaktantları** denilen proteinleri üretmeye başlar. Ayrıca organizmanın strese reaksiyon mekanizmaları aktive edilir (CRH–ACTH–kortizol ekseninin aktivasyonu gibi).

Vücut temperatürünün yükselmesi, makrofajların ve lökositlerin bakterileri öldürme gücünü artırır ve birçok mikroorganizmanın çoğalmasını bozar, böylece immün savunma mekanizmalarını pekiştirir. Bu nedenle ateş, aslında patolojik bir olay değil, patolojik bir durumu düzeltmeye yönelik bir **fizyolojik reaksiyon** olarak kabul edilir. Ancak aşırı temperatür yükselmesi (40° C'nin üstüne), patolojik bir durumdur; hücrelerde nükleik asid ve protein sentezini, membran akışkanlığını ve intraselüler pH'yi bo-

zar. Aşırı temperatür yükselmesinin yaşamı tehdit eden sonuçları, esas olarak eksitabl hücrelerin, olasılıkla intraselüler K^+ deplesyonu ile ilişkili depolarizasyonuna bağlı kalp aritmileri ve beyin zedelenmesidir. Beyin zedelenmesinde, eksitatör amino asid nöromediyatör sisteminin (bkz. 54. Konu) aktivasyonuna bağlı eksitotoksik nöron ölümünün rol oynadığı ileri sürülmüştür. Aşırı ateş durumunda ölüm nedeni, çoğu olguda kalp aritmileridir. Yukarıda belirtilen duruma göre ateşin, aşırı derecede olduğu takdirde, antipiretik ilaçlarla ve gerekirse diğer önlemlerle düzeltilmesi gerekir. Ancak 39°C'un altındaki düşük derecedeki ateşin tedavisinin yararı, bu derecedeki ateşin fizyolojik yararı karşısında tartışmalıdır ve bazı tıp çevrelerine göre hastayı fazla rahatsız etmiyorsa tedavisi gerekmez.

Antipiretik ilaçlar aşağıdaki durumlarda meydana gelen **hipertermiyi düşürmezler** ve bu durumlarda kullanılmazlar: (i) Alerjik bir olay olan "ilaç ateşi". (ii) Depolarizan tipte bir kas felcedici ilaçla birlikte genel anestezik ilaç uygulanmasına bağlı olarak seyrek meydana gelen malign hipertermi (çizgili kaslarda sarkoplazmik retikulum membranındaki kalsiyum kanallarının [bkz. 57. Konu] genetik bozukluğu sonucu hücre içine aşırı Ca^{2+} salıverilmesine bağlıdır ve dantrolen ile tedavi edilir). (iii) Nöroleptik malign sendromu (nöroleptik ilaçların antidopaminerjik etkileri sonucu kaslarda rijidite yapmalarına ve hipotalamik termoregülatör merkezi bozmalarına bağlıdır; dantrolen ile veya bromokriptin gibi dopamin agonistleri ile düzeltilir). (iv) Sıcak çarpması (genellikle antikolinerjik ilaç alındığında terleyemeyen kimselerde sıcak ortamda çalışırken meydana gelir ve agresif hidratasyon yapma, ilacı kesme, önce buzlu banyo ve sonra ıslak çarşaf uygulama gibi yöntemlerle düzeltilir).

Ateş fazla ise (39.5°C veya daha fazla) ve hasta bebek veya küçük çocuksa, 60 yaşından yukarı ise ya da kalp hastalığı varsa antipiretik ilaçla ateşin düşürülmesi uygun olur. Kalp hastalarında yüksek ateş taşikardi oluşturması nedeniyle komplikasyon yapabilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda ateşin 39.5 ve özellikle 40°C'nin üstüne çıkması **febril konvülsiyon** (havale) oluşmasına neden olabilir. Bu durumlar dışında ateşin ilaçla düşürülmesi gereksizdir; ateş, infeksiyonun gelişmesinin ve antimikrobik tedavinin başarısının izlenmesi bakımından yararlı olduğu için ve ateşin seyri bazen tanıya yardım ettiği için gereksiz yere düşürülmesi bu bakımdan da sakıncalıdır. Antipiretik analjezikler Hodgkin hastalığında ve diğer malignitelerde gelişen ateşi de düşürürler.

TABLO 66.2
Antiinflamatuvar analjezikler (AA) ile ilgili görece sık görülen önemli ilaç etkileşmeleri[1]

AA + diğer ilaç	Sonuçlar
Aspirin +	
— alkol veya piroksikam	Mide kanaması ve ülseri olasılığı artar
— antikoagülanlar	Kanamalar
— kortikosteroidler	Gİ kanamalar
— diğer NSAİİ'ler	Aspirinin antitrombositik etkisinin azalması
— diklofenak veya flurbiprofen	Gİ absorpsiyonun azalması nedeniyle bu iki ilacın plazma düzeyinin azalması
— indometasin veya fenoprofen	Eliminasyon artması nedeniyle bu iki ilacın plazma düzeyinin azalması
— insulin	İnsulin gereksinimi azalır ve hipoglisemi olabilir
— metotreksat	Bu ilacın plazma düzeyi azalır
— sodyum valproat	Bu ilacın düzeyi artar
— spironolakton, furosemid veya tiazidler	Natriüretik etki azalır
Azapropazon +	
— varfarin	Bağlanma yerinden kovma sonucu kanamalar
Diklofenak +	
— lityum	Plazma Li düzeyi artar, Li zehirlenmesi olabilir
İbuprofen +	
— digoksin	Plazma digoksin düzeyi artar
Ketoprofen +	
— probenesid	Ketoprofen'in plazmada bağlanması ve eliminasyonu azalır
İndometasin +	
— Bumetanid veya kaptopril	Antihipertansif etkide azalma
— kortikosteroidler	Eliminasyonları azalır ve plazma düzeyleri yükselir
— furosemid ve tiazidler	Natriüretik etki azalır
— lityum	Plazma Li düzeyi artar, Li zehirlenmesi olabilir
— fenilpropanolamin	Hipertansif etki artar
— triamteren	Böbrek yetmezliği
— varfarin	Kanamalar

1. Rainsford, 1989'dan kısmen değiştirerek alınmıştır. Sonuçların değerlendirilmesi için metne bakınız.

Antiinflamatuvar analjeziklerle ilgili ilaç etkileşmeleri

Sözkonusu ilaçlar oldukça fazla kullanılan ilaçlardır. Bunların neden olduğu etkileşmelere, etkileştikleri ilaçlarla ilgili bölümlerde kısmen değinilmiştir. Konunun önemi nedeniyle klinik uygulamada görece sık görülen ve klinik sorun oluşturabilen belirli etkileşmeler Tablo 66.2'de gösterilmiştir. Bu tablodaki sonuçları değerlendirirken hatırda tutulması gereken noktalar şunlardır: (i) Diğer antiinflamatuvar analjezikler, özellikle aynı gruptan olanlar da benzer etkileşmeleri yapabilirler. Listede halen Türkiye'de pazarlanmış olan analjezikler gösterilmiştir. (ii) Sözkonusu ilaçların yaptığı etkileşmeler, listede gösterilen diğer ilacın benzerleri ile de olabilir. (iii) Seyrek görülen etkileşmeler listeye alınmamışlardır; bu tür etkileşme çeşitlerinin sayısı oldukça fazladır. Onlar için konu ile ilgili kitaplara, bu arada Kayaalp (2007)'de Ek 1'e bakılabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. SALİSİLAT MÜSTAHZARLARI

a) Aspirin müstahzarları:
- Aspirin Tablet (Bayer): 500 mg aspirin, 20 tablet/kutu
- Ataspin Tablet (Atabay): 500 mg ve 80 mg aspirin, 20 tablet/kutu
- Coraspin Enterik Kaplı Tablet (Bayer): 100 mg ve 300 mg, 28 tablet/kutu
- Dispril Suda Çözünen Tablet (Reckitt Benckiser): 300 mg aspirin, 24 tablet/kutu
- Ecopirin Enterik Kaplı Tablet (Abdi İbrahim): 100 mg, 150 mg ve 300 mg aspirin, 20 ve 30 tablet/kutu

b) Kombine aspirin müstahzarları:
- Aspirin Forte Tablet (Bayer): 500 mg aspirin ve 50 mg kafein, 20 tablet/kutu
- Aspirin Plus C Efervesan Tablet (Bayer): 400m aspirin ve 240 mg Vitamin C, 10 tablet/kutu
- Sedergine Vit-C UPSA Efervesan Tablet (Abdi İbrahim): 330 mg aspirin ve 200 mg Vitamin C , 20 tablet/kutu
- Thomapyrin Tablet (Boehringer Ingelheim): 250 mg aspirin, 200 mg parasetamol ve 50 mg kafein, 20 tablet/kutu.

c) Sodyum salisilat müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

c) Diflunisal müstahzarları:
- Dolphin (Sanovel): 500 mg diflunisal, 10 tablet/kutu

d) Metilsalisilat ve benzeri salisilat türevi içeren pomadlar:
- Algesal Pomad (Dr. F. Frik): %10 dietilamin salisilat , 40 g tüp/kutu
- Algesal Suractive Pomad (Dr. F. Frik): %10 dietilamin salisilat ve % 1 nopoksamin , 40 g tüp/kutu
- Ben-Gay B Pomad (Johnson and Johnson): %15 metilsalisilat ve % 10 mentol, 50 g tüp/kutu

2. PARASETAMOL (ASETAMİNOFEN) MÜSTAHZARLARI

a) Sadece parasetamol içerenler:
- Minoset Tablet (Bayer): 500 mg parasetamol, 20 tablet/kutu
- Minoset Pediatrik Şurup (Bayer): 150 mg parasetamol/5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Panadol (GlaxoSmithKline): 500 mg parasetamol, 24 tablet/kutu
- Paracetamol Pediyatrik Eliksir (Saba): 120 mg parasetamol/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Para-Nox Tablet (Sanofi Aventis): 500 mg parasetamol, 20 tablet/kutu
- Para-Nox Pediatrik Şurup (Sanofi Aventis): 120 mg parasetamol/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Para-Nox S Supozituvar (Sanofi Aventis): 120 mg parasetamol, 10 supozituvar/kutu
- Para-Nox Fort Supozituvar (Sanofi Aventis): 240 mg parasetamol, 10 supozituvar/kutu
- Parol Tablet (Atabay): 500 mg parasetamol, 20 ve 30 tablet/kutu
- Parol Oral Süspansiyon (Atabay): 120 mg parasetamol/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Parol Plus Oral Süspansiyon (Atabay): 250 mg parasetamol/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Perfalgan İnfüzyon Solüsyonu (Bristol-Myers Squibb): 10 mg parasetamol /ml, 12x100ml flakon/kutu
- Pirofen Tablet (Deva): 500 mg parasetamol, 20 tablet/kutu
- Pirofen Pediatrik Şurup (Deva): 150 mg parasetamol/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Tamol Tablet (Sandoz): 500 mg parasetamol, 20 tablet/kutu
- Tamol Pediatrik Şurup (Sandoz): 120 mg parasetamol/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Tamol Plus Süspansiyon (Sandoz): 250 mg parasetamol/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Tylol Tablet (Nobel): 500 mg parasetamol, 20 tablet/kutu
- Tylol Süspansiyon (Nobel): 120 mg parasetamol/5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Tylol 6 Plus Süspansiyon (Nobel): 250 mg parasetamol/5 ml, 150 ml şişe/kutu
- Vermidon Çocuk Şurubu (Sandoz): 160 mg parasetamol/5 ml, 120 ml şişe/kutu

b) Kombine müstahzarları:
- Minoset Plus Tablet (Bayer): 250 mg asetaminofen, 150 mg propifenazon ve 50 mg kafein, 20 tablet/kutu
- Panalgine Tablet (Atabay): 300 mg asetaminofen, 150 mg propifenazon ve 30 mg kafein, 30 tablet/kutu
- Para-Nox Supozituvar (Sanofi Aventis): 120 mg parasetamol ve 15 mg fenobarbital, 10 supozituvar/kutu
- Peditus Şurup (Sandoz): 120 mg parasetamol, 50 mg guaifenezin, 6.25 mg pirilamin maleat ve 5 mg fenilefrin HCl, 100 ml şişe/kutu
- Pirofen Süpozituvar (Deva): 120 mg parasetamol ve 15 mg fenobarbital, 10 supozituvar/kutu
- Termalgine Plus Tablet (Novartis): 500 mg parasetamol, ve 30 mg kafein, 20 tablet/kutu
- Vermidon Tablet (Sandoz): 500 mg asetaminofen ve 30 mg kafein, 30 tablet/kutu)
- Vermidon Hot Tek Dozluk Toz İçeren Poşet (Sandoz): 500 mg parasetamol, 10 mg fenilefrin hidroklorür ve 4 mg klorfeniramin maleat, 12x 20g poşet/kutu

3. PİRAZOLON TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Propifenazon müstahzarları:
- Aljil Tablet (Yeni Recordati İlaç): 150 mg propifenazon, 300 mg parasetamol ve 50 mg kafein , 20 tablet/kutu

b) Dipiron (Metamizol sodyum) müstahzarları:
- Adepiron Tablet (Adeka): 500 mg metamizol sodyum, 20 tablet/kutu
- Adepiron Şurup (Adeka): 250 mg metamizol sodyum 5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Adepiron Ampul (Adeka): 1000 mg metamizol sodyum / 2 ml, 10x 2ml; 2500 mg metamizol sodyum/ 5 ml, 5x 5 ml
- Novalgin Tablet (Sanofi Aventis): 500 mg metamizol sodyum, 10 tablet/kutu
- Novalgin Şurup (Sanofi Aventis): 250 mg metamizol sodyum 5 ml, 100 ml şişe/kutu

* Aspirin'in anti–gripal müstahzarları rutin analjezik olarak kullanılmadıklarından burada gösterilmemişlerdir.

- Novalgin Damla (Sanofi Aventis): 500 mg metamizol sodyum 5 ml, 10 ml şişe/kutu
- Novalgin Ampul İ.M/İ.V. (Sanofi Aventis): 1000 mg metamizol sodyum / 2 ml, 10x 2ml ve 50x2 ml ampul/kutu; 2500 mg metamizol sodyum / 5 ml, 5x 5 ml

4. FENİLPROPİONİK ASİD TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) İbuprofen müstahzarları:

- Artril Film Tablet (Zentiva): 400 mg ve 600 mg ibuprofen, 20 tablet/kutu
- Artril Jel (Zentiva): % 5 ibuprofen, 40 g tüp/kutu
- Brufen Tablet (Abbott): 600 mg ibuprofen, 20 tablet/kutu
- Brufen Retard Yavaş Salımlı FilmTablet (Abbott): 800 mg ibuprofen, 14 tablet/kutu
- Brufen Draje (Abbott): 400 mg ibuprofen, 20 tablet/kutu
- Dolven Pediatrik Şurup (Zentiva): 100 mg ibuprofen/ 5 ml, 100 ml şişe/kutu
- İbufen Pediatrik Şurup (Abbott): 100 mg ibuprofen/ 5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Nurofen Draje (Reckitt Benckiser): 200 mg ibuprofen, 20 draje/kutu
- Nurofen Cold & Flu Tablet (Reckitt Benckiser): 200 mg ibuprofen ve 30 mg psödoefedrin, 24 tablet/kutu

b) Naproksen müstahzarları:

- Apranax Film Tablet (Abdi İbrahim): 275 mg naproksen sodyum, 10 ve 20 tablet/kutu
- Apranax Fort Film Tablet (Abdi İbrahim): 550 mg naproksen sodyum, 10 ve 20 tablet/kutu
- Aprol Film Tablet (Bilim): 275 mg naproksen sodyum, 10 ve 20 tablet/kutu
- Aprol Fort Film Tablet (Bilim): 550 mg naproksen sodyum, 10 ve 20 tablet/kutu
- Aprowell Film Tablet (Ali Raif): 275 mg naproksen sodyum, 10 ve 20 tablet/kutu
- Aprowell Fort Film Tablet (Ali Raif): 550 mg naproksen sodyum, 10 ve 20 tablet/kutu

c) Ketoprofen müstahzarları:

- Fastjel Jel (Ufsa): % 2,5 ketoprofen, 50g tüp/kutu
- Profenid Retard Tablet (Sanofi Aventis): 200 mg ketoprofen, 10 tablet/kutu
- Profenid Supozituvar (Sanofi Aventis): 100 mg ketoprofen, 12 supozituvar/kutu
- Profenid Jel (Sanofi Aventis): % 2,5 ketoprofen, 60 g tüp/kutu
- Profenid Ampul İ.M. (Sanofi Aventis): 100 mg ketoprofen/2 ml, 6x 2 ml ampul/kutu
- Profenid Şurup (Sanofi Aventis): 1 mg ketoprofen/ ml, 150 ml şişe/kutu

e) Tiaprofenik asid müstahzarları:

- Surgam Tablet (Sanofi Aventis): 300 mg tiaprofenik asit, 20 tablet/kutu
- Surgam Retard Tablet (Sanofi Aventis): 300 mg tiaprofenik asit, 20 tablet/kutu
- Surgam Supozituvar (Sanofi Aventis): 300 mg tiaprofenik asit, 6 supozituvar/kutu

f) Flurbiprofen müstahzarları :

- Majezik Film Tablet (Sanovel) : 100 mg flurbiprofen, 15 tablet/kutu
- Majezik SR Mikropellet Kapsül (Sanovel) : 200 mg flurbiprofen, 16 kapsül/kutu
- Majezik Oral Sprey (Sanovel) : % 0,25 flurbiprofen, 30 ml şişe/kutu
- Majezik Gargara (Sanovel) : % 0,25 flurbiprofen, 200 ml şişe/kutu
- Maxalgin Film Tablet (Abdi İbrahim): 100 mg flurbiprofen, 15 tablet/kutu
- Maxalgin SR Kapsül (Abdi İbrahim): 200 mg flurbiprofen, 15 kapsül/kutu

5. FENİLASETİK ASİD TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Diklofenak sodyum müstahzarları:

- Dikloron Enterik Kaplı Tablet (Deva): 25 mg diklofenak sodyum, 30 tablet/kutu ve 50 mg diklofenak sodyum, 20 tablet/kutu
- Dikloron Retard Tablet (Deva): 100 mg diklofenak sodyum, 10 tablet/kutu
- Dikloron Ampul İ.M. (Deva): 75 mg diklofenak sodyum/3 ml, 4x3ml ve 10x3 ml ampul/kutu
- Dikloron Jel (Deva): % 1 diklofenak sodyum, 50 g tüp/kutu
- Voltaren Enterik Kaplı Tablet (Novartis): 25 mg diklofenak sodyum, 30 tablet/kutu ve 50 mg diklofenak sodyum, 20 tablet/kutu
- Voltaren Retard Tablet (Novartis): 100 mg diklofenak sodyum, 10 ve 30 tablet/kutu
- Voltaren SR Film Tablet (Novartis): 75 mg diklofenak sodyum, 10 ve 20 tablet/kutu
- Voltaren Ampul (Novartis): 75 mg diklofenak sodyum/3 ml, 5x3ml ve 10x3 ml ampul/kutu
- Voltaren Supozituvar (Novartis): 100 mg diklofenak sodyum, 5 ve 10 supozituvar/kutu
- Voltaren Emulgel (Novartis): % 1 diklofenak sodyum, 50 g tüp/kutu
- Voltaren Ophta Steril Göz Damlası (Novartis): % 0,1 diklofenak sodyum, 5 ml şişe/kutu

b) Diklofenak kombinasyonu müstahzarları:

- Arthrotec Tablet (Pfizer): 50 mg diklofenak ve 200 µg mizoprostol ,20 tablet/kutu; 75 mg diklofenak ve 200 µg mizoprostol içeren tablet, 10 ve 20 tablet/kutu

c) Nabumeton müstahzarları:

- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

6. İNDOLASETİK ASİD TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) İndometazin müstahzarları:

- Endol Kapsül(Deva): 25 mg indometazin, 25 kapsül/kutu
- Endol Supozituvar (Deva): 100 mg indometazin, 10 supozituvar/kutu
- İndocolir Göz Damlası (Bausch & Lomb): %0.1 indometazin, 5 ml şişe/kutu

b) Tolmetin müstahzarları:

- Tolectin (Gürel) : 200 mg tolmetin, 30 tablet/kutu

c) Ketorolak trometamin müstahzarları:

- Acular Göz Damlası (Allergan): % 0,5 ketorolak trometamin, 5 ml şişe/kutu
- Acular LS Steril Göz Damlası (Allergan): % 0,4 ketorolak trometamin, 5 ml şişe/kutu

d) Asemetasin müstahzarları:

- Rantudil Forte Kapsül (Meda Pharma): 60 mg asemetasin, 20 kapsül/kutu
- Rantudil Retard Kapsül (Meda Pharma): 90 mg asemetazin, 10 kapsül/kutu

7. FENAMİK ASİD TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI.

a) Mefenamik asid müstahzarları:

- Ponstan Forte Film Tablet (Pfizer): 500 mg mefenamik asit, 20 tablet/kutu
- Ponstan Şurup (Pfizer): 50 mg mefenamik asit/5 ml, 125 ml şişe/kutu

b) Flufenamik asid müstahzarları:

- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

c) Etofenamat müstahzarları:

- Doline Ampul İ.M. (Triharma): 1000 mg etofenamat/2 ml ampul, 1x2 ml ve 3x2 ml ampul/kutu
- Doline Gel (Tripharma): % 5 etofenamat, 40 g tüp/kutu
- Doline Sprey (Tripharma): % 10 etofenamat, 50 ml şişe/kutu

- Rheumon Ampul İ.M. (Meda Pharma): 1000 mg etofenamat/2 ml ampul, 1x2 ml ampul/kutu
- Rheumon Gel (Meda Pharma): % 5 etofenamat, 40 g tüp/kutu
- Rheumon Sprey (Meda Pharma): % 10 etofenamat, 50 ml şişe/kutu
- Thermo-Rheumon Krem (Meda Pharma): 100 mg etofenamat, 10 mg benzil nikotinat ve 15 mg benzil alkol/g , 50 g tüp/kutu
- Thermo-Dolin Krem (Triphrama): 100 mg etofenamat, 10 mg benzil nikotinat ve 15 mg benzil alkol/g, 50 g tüp/kutu

8. OKSİKAMLAR ve DİĞERLERİ

a) Piroksikam müstahzarları:

- Cycladol Tablet (Chiesi): 20 mg piroksikam, 10 ve 20 tablet/kutu
- Felden Flash Tablet (Pfizer) : 20 mg piroksikam, 10 tablet/kutu
- Felden Jel (Pfizer): %0.5 piroksikam, 50 g tüp/kutu
- Oksikam Tablet (Sanofi Aventis): 20 mg piroksikam, 10 tablet/kutu

b) Tenoksikam müstahzarları:

- Oksamen Film Tablet (Mustafa Nevzat): 20 mg tenoksikam, 10 tablet/kutu
- Oksamen-L Enjektabl Liyofilize Flakon (Mustafa Nevzat): 20 mg tenoksikam, 1 flakon/kutu
- Tilcotil Film Tablet (Deva): 20 mg tenoksikam, 10 ve 30 tablet/kutu
- Tilcotil Liyofilize Toz İçeren Flakon İ.M./İ.V. (Deva): 20 mg tenoksikam, 1 flakon/kutu
- Tilcotil Supozituvar (Deva): 20 mg tenoksikam, 10 supozituvar/kutu
- Zikaral Kapsül (Sanovel): 20 mg tenoksikam, 10 kapsül/kutu

c) Azapropazon müstahzarları:

- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

9. COX-2'nin ÖZGÜL İNHİBİTÖRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

10. COX-2'nin GÖRECE SELEKTİF İNHİBİTÖRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Meloksikam müstahzarları:

- Exen Tablet (Nobel): 7,5 mg meloksikam, 10 tablet/kutu
- Exen Fort Tablet (Nobel): 15 mg meloksikam, 10 tablet/kutu
- Exen Ampul İ.M. (Nobel): 15 mg meloksikam/1,5 ml, 3x 1,5 ml ampul/kutu
- Melox Tablet (Nobel): 7,5 mg meloksikam, 10 tablet/kutu
- Melox Fort Tablet (Nobel): 15 mg meloksikam, 10 tablet/kutu
- Melox Ampul (Nobel): 15 mg meloksikam/1,5 ml, 3x 1,5 ml ampul/kutu
- Zeloxim Tablet (Bilim): 7,5 mg meloksikam, 10 tablet/kutu
- Zeloxim Fort Tablet (Bilim): 15 mg meloksikam, 10 tablet/kutu
- Zeloxim Ampul İ.M. (Bilim): 15 mg meloksikam/1,5 ml, 3x 1,5 ml ampul/kutu

b) Etodolak müstahzarları:

- Edolar Fort Film Tablet (Mustafa Nevzat): 400 mg etodolak , 10 tablet/kutu
- Etol Fort Film Tablet (Nobel): 400 mg etodolak, 14 tablet/kutu
- Lodine Tablet (Pensa Pharma): 300 mg etodolak, 10 tablet/kutu

c) Nimesulid müstahzarları:

- Nimelid Tablet (Deva): 100 mg nimesulid tablet, 15 tablet/kutu
- Nimelid Topikal Jel (DEva): %1 nimesulid, 30 g tüp/kutu
- Nimes Tablet (Sanovel): 100 mg nimesulid tablet, 15 tablet/kutu
- Nimes Topikal Jel (Sanovel): %1 nimesulid, 30 g tüp/kutu
- Sulidin Topikal Jel (Embil): %1 nimesulid, 30 g tüp/kutu

10. ANTİİNFLAMATUVAR OLARAK ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR.

a) Klorokin müstahzarları:

- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

b) Hidroksiklorokin sülfat müstahzarları:

- Plaquenil Film Tablet (Sanofi Aventis): 200 mg hidroksiklorokin, 30 tablet/kutu

c) Altın müstahzarları:

Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

d) Penisilamin müstahzarları:

Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

11. GUT TEDAVİSİNDE KULLANILAN MÜSTAHZARLAR

a) Kolşisin müstahzarları:

- Colchicum Dispert Draje (Dr. F. Frik): 0,5 mg kolşisin, 50 draje/kutu
- Kolsin Draje (İ.E. Ulagay): 0,5 mg kolşisin, 60 draje/kutu

b) Allopurinol müstahzarları:

- Ürikoliz (Sandoz): 300 mg allopurinol, 50 tablet /kutu

c) Probenesid müstahzarları

- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

d) Benzbromaron müstahzarları:

- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

12. ASETAMİNOFEN ANTİDOTU MÜSTAHZARLARI.

a) Asetilsistein müstahzarları:

- Bak. 51. Konunun sonu.

67. Konu
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ STİMÜLANLARI VE KİLO KAYBETTİREN İLAÇLAR

Sibel Göksel ve S.Oğuz Kayaalp

Giriş • 1. Konvülsiyon Yapıcı İlaçlar (Analeptikler) • Kafein ve Teofilin• Almitrin bismezilat • Doksapram • Pentilentetrazol (metrazol) • Niketamid • Striknin • Pikrotoksin • Pretkamid • Fizostigmin salisilat • 2. Amfetaminler • Kullanılışları • Yan tesirleri • Atomoksetin • Modafinil • Metilfenidat • 3. Kilo kaybettiren ilaçlar • Sibutramin • Orlistat • Fenfluramin ve deksfenfluramin • Kilo Kaybettiren İlaçların Klinik Farmakolojisi • Müstahzar Örnekleri•

Santral sinir sistemindeki (SSS'deki) nöronları doğrudan veya disinhibisyon (mevcut inhibisyonun baskılanması/inhibe edilmesi) suretiyle stimüle eden ilaçlar, sağlıklı bir insanda somatomotor fonksiyonlar ve ruhsal durumlardan hangisini belirgin şekilde etkilediklerine göre iki ana gruba ayrılırlar: **(i) Konvülsiyon yapıcı ilaçlar** veya klinikte kullanılış amaçlarını yansıtan bir deyimle **analeptik ilaçlar. (ii) Psikostimülan ilaçlar:** Bu son grup ilaçlar arasında amfetaminler ve daha önce antidepresan ilaçlar başlığı altında sunulmuş olan (bkz. 63. Konu) MAO inhibitörleri vardır; bir trimetilksantin olan **kafein** anılan iki tür ilaca göre zayıf psikostimülan etkinlik gösterir. Analeptik olarak kullanıldığı ve konvülsiyon yapıcı etkinliği belirgin olduğu için, kafein ve yapıca benzeri bir ilaç olan teofilin aşağıda 1. grup ilaçlar arasında sunulmuştur. Amfetaminler, iştah kesici santral etkileri nedeniyle obezite tedavisinde bir zamanlar kullanılmıştır. Bunlar yerine günümüzde psikostimülan etkisi olmayan diğer **kilo kaybettiren** ilaçlar kullanılır. Bu ilaç grubuna konunun sonunda ayrı bir grup olarak değinilmiştir.

Stimülan ilaçlar konvülsiyon eşiğini düşüren diğer ilaçlar (örneğin antidepresanlar, antipsikotik ilaçlar, fluorokinolonlar, antimalaryaller, tramadol, sedatif antihistaminikler ve kortikosteroidler) ile birlikte veya epilepsi hastalarında kullanıldığında konvülsiyon yapma potansiyelleri artar.

1. KONVÜLSİYON YAPICI İLAÇLAR (ANALEPTİKLER)

Bu grup ilaçlar olağan (düşük) dozlarda analeptik etki yaparlar ve bunlardan bir kısmı klinikte bu etkisi nedeniyle kullanılırlar. Yüksek dozda yaygın stimülasyona ve grand mal tipi epilepside görülenlere benzeyen jeneralize konvülsiyonlara neden olurlar. Stimülan etkilerini şu mekanizmalarla yaparlar: (i) SSS'nin inhibitör amino asid nöromediyatörü olan GABA'ya veya glisine özgü reseptörleri, bu arada GABAA/benzodiazepin reseptör kompleksini (bkz. 59. Konu) bloke etmek suretiyle; (ii) GABA sentezini ya da salıverilmesini azaltmak suretiyle.

Omuriliği bulbusun altından kesilmiş olan deney hayvanlarında (spinal hayvanlar) konvülsiyonlar oluşturabilirler. Çoğunun spinal hayvanda konvülsiyon yapan dozu, intakt hayvandaki dozundan çok daha yüksektir. Striknin'in konvülsiyon yapıcı dozları söz konusu iki durumda fazla bir fark göstermez. Buna dayanarak striknin dışında diğerlerinin konvülsan etkisinin esas itibariyle beyin sapı ve korteks stimülasyonuna (supraspinal stimülasyona) bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Omurilik stimülanı olan striknin'in yaptığı **tonik konvülsiyonlarm** özelliklerine bu ilaç ile ilgili bölümde değinilmiştir. Diğer ilaçlar aşırı dozda verildiklerinde genellikle karma konvülsiyonlar (tonik ve klonik konvülsiyonlar bir arada) oluştururlar. **Klonik konvülsiyonlar** sırasında fleksör ve ekstansör kaslar münavebe ile (dönüşümlü olarak) kasıldıkları için ekstremiteler hareket halindedirler. Bu tür konvülsiyonlar tonik konvülsiyonların aksine simetrik olmazlar ve vücudun çeşitli kısımlarında ayni anda belirmezler.

Analeptik ilaçlar günümüzde kısıtlı ölçüde ve solunum merkezini uyarmak için kullanılırlar. Çeşitli analeptik ilaçlar, konvülsiyon oluşturan minimum dozları ile solunum merkezini stimüle eden dozları arasındaki orana göre değerlendirilirler. Bu orana göre analeptik ilaçlar küçükten büyüğe doğru aşağıdaki şekilde sıralanırlar: Striknin, pikrotoksin, pentilentetrazol, niketamid, doksapram. Söz konusu oranın düşüklüğü nedeniyle striknin ve pikrotoksin analeptik olarak kullanılmaz. Pentilentetrazol ve niketamid bir zamanlar kullanılmıştır.

Analeptik ilaçların terapötik dozlarda verildiklerinde yaptıkları stimülasyon genellikle medulla oblongata düzeyinde kalır. Medulla oblongata düzeyindeki stimülasyona bağlı olarak aşağıdaki etkileri oluştururlar:

(i) Solunum merkezi stimülasyonu: Solunumun hız ve derinliğini artırabilirler. Solunum merkezi genel anastezikler, hipnosedatifler ve alkol gibi genel depresan ilaçlar tarafından, **fazla olmamak koşuluyla, inhibe edilmiş durumda** ise, sözkonusu ilaçların yaptığı stimülasyon daha belirgin olur. Bu, klinikte kullanılışları ile ilgili en önemli etkileridir. "Analeptik" adı solunum merkezi üzerindeki bu etkileri nedeniyle verilmiştir. İnhibe edilmiş durumdaki solunum merkezini stimüle eden ve böylece solunumu hızlandıran ilaçlara **analeptik ilaçlar** denilir. Normal durumdaki bir kimsede mutad dozları solunumda belirgin bir etki yapmaz; bu durumda, solunumla ilgili etkileri ancak aşırı dozda verildiklerinde belirir. Solunum merkezinin çok fazla inhibe edildiği durumlarda da stimülan etkileri ortaya çıkamaz. Bu nedenle, uyku ilaçları ile olan ağır zehirlenmelerde solunumu düzeltmek bakımından önemleri yoktur; bu durumda yardımlı solunum uygulanır.

Bazıları (niketamid, doksapram ve etamivan gibi) solunum merkezini hem doğrudan olarak ve hem de kemoreseptörleri uyarmak suretiyle **dolaylı olarak** stimüle ederler. Yüksek dozda ve i.v. verildiklerinde öksürük merkezini stimüle ederek öksürük ve hapşırma nöbeti uyandırabilirler.

(ii) Vazomotor merkez stimülasyonu: Buna bağlı olarak kalp–damar sistemi üzerindeki sempatik etkinliği artırırlar ve kan basıncını yükseltirler. Solunumla ilgili etkide olduğu gibi, bu etki de vazomotor merkezin, fazla olmamak koşuluyla, inhibe edilmiş olduğu durumlarda belirgindir. Kan basıncı yükselmesi damarların büzülmesine bağlıdır. Kalp üzerinde, sempatik etkinliğin artmasından beklenen stimüle edici etki, bu ilaçların vagal etkisi tarafından maskelenebilir. Bu iki etki arasındaki dengeye göre bradikardi veya taşikardi ortaya çıkar; yüksek dozda verildiklerinde genellikle ikinci etki görülür. Ayrıca kalpte, olasılıkla santral etkileri sonucu, ritm bozuklukları yaparlar (aritmojenik etki).

(iii) Vagal stimülasyon: Medulla oblongatada kalp ile ilgili vagus çekirdeğinin stimülasyonu sonucu olağan dozlarda genellikle bradikardi oluştururlar.

(iv) Bulantı ve kusma: Yüksek dozda uygulandıklarında ortaya çıkabilir.

Yukarıdaki etkilerden başka subkonvülsif dozda oksijen tüketiminde belirgin artma, hiperpireksi ve terleme gibi metabolik etkilerle tremorlar ve kas tonusunda artma yapabilirler. Bu etkiler de santral sinir sisteminin stimülasyonuna bağlıdır. Kalp üzerinde veya çizgili kaslar üzerinde direkt etkileri yoktur (aşırı dozda verilen kafein ve teofilin hariç). Kalp yetmezliği, dolaşım kolapsı (hemodinamik kolaps) ve şok tedavisinde yararlı olmazlar.

Başlıca kullanılış yerleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya solunum merkezinin hafif depresyonu ile birlikte olan zehirlenmelerde meydana gelen **ventilasyon yetersizliğinin** tedavisidir. Genel anestezi bittikten sonra gerektiğinde ameliyat sonrası ventilasyonun yeterli düzeyde tutulması için kullanılabilirler. Ancak bütün bu klinik durumlarda, **burundan intermitent pozitif basınçlı ventilasyon dahil hastaya mekanik ventilasyonla** destek verilmesi ilaçla solunumun stimüle edilmesine tercih edilir. Onun için analeptik ilaçların kullanılışı artık çok azalmıştır. Bununla beraber, mekanik (yardımlı) solunum desteği bulunamayan ya da onların kontrindike olduğu durumlarda veya hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle uyuşukluk veya koma durumuna gelmiş hastalarda hastayı uyandırmak, kooperatif olmasını sağlamak ve hava yolunu temizlemek için kısa süreli olarak **intravenöz injeksiyon veya infüzyonla** uygulanırlar. **Hiperkapnik durumlarda**, hiperventilasyon yaparak kanda birikmiş karbon dioksidin atılmasını artırmaları beklenir. Ancak solunum kasları yanında santral etkileriyle diğer kasları da stimüle ettiklerinden vücut oksijen tüketimini ve böylece karbon dioksid üretimini artırırlar; dolayısıyla hiperkapniyi düzeltici etkileri kısıtlanmış olur. Metabolik asidoz olgularında **sodyum bikarbonat solüsyonu ile tedavi**den sonra gelişebilen solunum depresyonunu azaltmak için kullanılabilirler. **Ağır geri-dönüşsüz (irreversibl) hava yolu obstrüksiyonunda** oksijen inhalasyonuyla birlikte kullanılmaları gerekir.

Etki süreleri genellikle kısa olduğu için ağız yolundan günde birkaç kez verilen dozları ile solunumda belirgin bir etki oluşturmazlar. Ağızdan verilmeye özgü preparatlarının bu bakımdan terapötik değeri yoktur. Ayrıca, analeptik ilaç kullanılmasını gerektiren durumlar genellikle acil durumlardır. Bu nedenle analeptik ilaçların genellikle **i.v. veya o mümkün olmazsa i.m. yoldan kullanılmaları gerekir.**

Kafein ve teofilin

Metilksantin türevi alkaloidlerdir; sentezle de elde edilirler. Kafein, Coffea arabica, C. liberica ve C. canephora bitkilerinin kavrulmuş ve öğütülmüş tohumundan ibaret olan kahvede %1-2 oranında, Cola nitida ve C. acuminata tohumunda %2.5'a kadar çıkabilen bir oranda ve çay (Cammelia sinensis'in kurutulmuş yaprağı ve tomurcuğu) içinde %1-5 oranında bulunur. Kafein **trimetilksantin**, teofilin ise **dimetilksantin** türevidir. Diğer bir metilksantin alkaloidi olan teobromin'in SSS üzerinde belirgin etkisi yoktur. Teofilin'in bronkodilatör etkisine ve toksisitesine daha önce değinilmiştir (bkz. 52. Konu). Analeptik olarak kafein kullanılır; yenidoğan hariç teofilin bu amaçla kullanılmaz. SSS üzerinde kafein, teofiline göre daha güçlü stimüla etki yapar. Kafein sadece ilaç olarak değil, fakat kahve, kakao ve çikolata içinde de alınır. Bir çay fincanı "instant" kahve 90 mg, perkole edilmiş kahve 120 mg ve çay 50 mg kadar kafein içerir; bir fincan Türk kahvesindeki miktara ait bir yayın bulunmamıştır. Kolalı içkilere kafein katıldığından onlar da kafein içerirler ve içerdikleri miktar kutuları üzerinde genellikle yazılıdır.

SSS üzerindeki etkileri: Kafein bazı analjezik ilaç müstahzarlarına katılır. Ancak kendisinin **analjezik etkisi yoktur** ve analjezik ilaçların deney hayvanlarındaki antinosiseptif etkisini ve insanda analjezik etkisini artırmaz. İnsanda i.v. verilen kafein'in veya ağızdan 250 mg dozunda verilen kafeinin beyin damarlarını büzerek beyin kan akımını azalttığı bulunmuştur; bazı baş ağrısı tiplerinde beyin damarlarının vazodilatasyonunun katkısı olduğundan başağrısına karşı kullanılan analjezik müstahzarlar içindeki kafeinin analjeziye bu şekilde bir katkısı olabilir. Öte yandan kafein ve diğer bazı ksantinlerin deney hayvanlarında morfin analjezisini azaltabildikleri ve ayrıca morfine bağımlı kılınmış deneklerde yoksunluk sendromuna çok benzeyen bir durum ("quasimorphine withdrawal syndrome") oluşturduğu bulunmuştur. Söz konusu sendromun locus coeruleus'un disinhibisyonla stimüle edilmesine bağlı olması olasıdır. Kafeini asetillemek suretiyle onun vücutta inaktive edilmesine katkıda bulunan NAT-2 (N-asetiltransferaz 2) enziminin kafeinin uykusuzluk yaptığı kişilerde az eksprese edildiği ve bunlarda adı geçen enzimle kafeinin yavaş metabolize edildiği görülmüştür. NAT-2 genetik polimorfizm gösterir ve Türkiye'de toplum içinde bireylerin yaklaşık %60'ı yavaş asetilleyici olduğu saptanmıştır (bkz. 13. Konu).

Metilksantinlerin SSS'ni stimüle edici etkilerinin nöronlarda fosfodiesteraz enzimini bloke etmelerine ve böylece sAMP düzeyini yükseltmelerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, bu enzimin kafeinden daha güçlü inhibitörü olan ve SSS'ne girebilen bazı maddelerin stimülan etki yapmaması bu sava uygun düşmez. Bugün kabul edildiğine göre metilksantinlerin stimülan etkisi, SSS'deki **adenozinerjik nöromodülatör sistemin** (bkz. 54. Konu) sinir uçlarından salıverilen veya diğer tür sinirlerin uçlarından bir nöromodülatör olarak sızan **adenozin'i** antagonize etmelerine bağlıdır. Adenozin postsinaptik inhibisyon yapar; ayrıca presinaptik inhibisyon da yaparak nörotransmiter salıverilmesini inhibe eder. Adenozin SSS'deki nöronları deprese eder ve beyin ventrikülleri içine injekte edildiğinde sedatif ve antikonvülsan etki yapar. Bu madde-

nin, SSS'deki nöronlarda etkilediği **A_1 reseptörlerin** kafein ve teofilin tarafından kompetitif bir şekilde antagonize (bloke) edildiği gösterilmiştir. Bu reseptörler beyinde özellikle eksitatör sinir uçlarında bulunur. Kafein'in stimülan etkisinden başka, yüksek dozda yapabildiği *anksiyojenik etkisi*nin de endojen adenozinle etkileşmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca kafein beyinde $GABA_A$/benzodiazepin reseptörü/klorür kanalı kompleksi ile etkileşmek suretiyle de disinhibisyon ve buna bağlı stimülasyon yapma potansiyeline sahiptir; ancak bu etkisinin farmakolojik dozlarda oluşması beklenmez. A_1 reseptörler inhibitör düzenleyici protein (Gi) ile kenetli oldukları için kafein'in yaptığı A_1 reseptörü blokajı sonucu adenozinin inhibitör etkisi ortadan kaldırıldığı için, adenilil (adenilat) siklazı dolaylı olarak aktive edebilir.

Kafein ve teofilin beyin sapındaki **solunum merkezini** güçlü şekilde uyarırlar. İkisi de yüksek dozda konvülsiyon oluştururlar. Yüksek dozda, diğer stimülan ilaçlar gibi, santral etkileriyle bulantı ve kusma yaparlar. Kafein'in terapötik indeksi teofilininkinden daha yüksektir; toksik tesirlerini genellikle 50 mg/L plazma düzeyinin üstünde gösterir.

Bu ilaçlar solunum merkezinin karbon dioksıde duyarlığını artırırlar. Buna bağlı olarak karbon dioksıde yanıt eğrisini sola kaydırırlar. İnsanda solunumu stimüle etmeleri görece yüksek dozda olur. Normal deneklerde yaklaşık 3 mg/kg kafein'in solunumu uyarmadığı saptanmıştır; fakat barbitüratların, diğer uyku ilaçlarının, morfin ve diğer opioid ilaçların uygulanması sonucu solunum fazla olmamakkoşuluyla deprese edilmişse daha ufak dozdaki kafein bile uyarıcı etki yapabilir. Alkol sarhoşluğunu gidermez. Morfin (10 mg i.m.) verilen hastalarda deprese edilmiş solunumu kafein yaklaşık 1 mg/kg dozunda bile belirgin şekilde uyarabilir. Teofilin'in etki gücünün kafeininkinden biraz daha düşük olduğu sanılmaktadır.

Kafein, ağızdan 200–400 mg dozunda alındığında **psikostimülan etkinlik** gösterir; vijilansı (zihinsel çevikliği) ve dikkati artırır, yorgunluğu azaltır. Bu özelliği nedeniyle diğer konvülsiyon yapıcı stimülanlardan ayrılır. Kafein'in, amfetaminlerin aksine, bellek fonksiyonları üzerinde genellikle bir etkisi yoktur; amfetaminlerin aksine psikofarmakolojik hayvan deneylerinde koşullanmış yanıtın kazanılmasını ve izlenimlerin retansiyonunu kolaylaştırmaz. Teofilin'in bu tür etkinliği kafeininki kadar incelenmemiştir. Kafein uykusuzluk yapma, yorgunluğa karşı dayancı artırma ve fiziksel, psikomotor ve intellektüel performansı artırma gibi diğer psikotrop etkileri yönünden amfetamin ve efedrine benzer; fakat kafeinin bu etkileri amfetamininkilere, hatta efedrininkilere göre oldukça zayıf kalır. Kafein'in yaptığı uykusuzluk, bazı kimselerde belirgin olduğu halde diğerlerinde belirgin değildir. Gece kahve içtiği zaman uykusuzluktan şikayet edenlerde kafeinin vücuttaki inaktivasyonunun, böyle bir şikayeti olmayanlardakinden daha yavaş olduğu saptanmıştır. Uykusuzluktan şikayet edenlerde eliminasyon yarılanma ömrü 7.4 saat, şikayet etmeyenlerde ise 4.2 saat bulunmuştur; bu durum yukarıda açıklandığı gibi metabolize eden enzim (N-asetiltransferaz 2, NAT-2) bağlamında genetik farklılığa bağlıdır.

Kafein, rutin kullanımda genellikle belirgin bir bağımlılık oluşturmaz. Psikostimülan etkisine tolerans gelişir. Dozunu artırmak suretiyle kontrollu çift-kör yöntemle insanlarda yapılan denemelerde ve fazla miktarda filtre kahve içenlerde (günde 12-15 çay fincanı gibi) pekiştirci olduğu (deyim için bkz. 65. Konu) bildirimiştir. Daha az kullanıldığında bağımlılık yaptığını bildiren yanın da vardır (O. Brien, 2011). Bağımlılık kazananlarda kafein veya kahvenin birden kesilmesi yorgunluk, duyumsama ve sedasyon ve sedasyon gibi hafif kesilme (yoksunluk) belirtilerine neden olur. Yüksek dozda kullananlarda kesilme baş ağrısı, bulantı ve nadiren kusmaya neden olur. Kronik ve fazla miktarda kahve kullananların az bir kısmı kahve alımının da kontrolu kaybettiğini ve miktarı azaltmakta ya da kesmekte güçlük çektiğini bildirir. Ancak kafein veya kahve yasal bakımdan bağımlılık-yapıcı kabul edilmez.

Kafein yüksek dozda injekte edildiğinde insanda **anksiyete** oluşturur (anksiyojenik etki). Bunun yukarıda belirtildiği gibi beyinde adenozin reseptörlerinin bloke edilmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Panik bozukluğu olan hastalar (bkz. 63. Konu), kafeinin anksiyojenik etkisine özellikle duyarlıdırlar; kafein manik–depresif ve şizofrenik belirtileri de artırabilir. Ayrıca 100–200 mg dozunda ağızdan alındığında, benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisini ve diğer bazı depresif etkilerini azaltır. Kahve içme benzodiazepinlerin terapötik etkinliğini düşürür; fenotiazin türevi nöroleptiklerin absorpsiyonunu azaltır.

Periferik etkileri: Teofilin ve kafein'in **kardiyovasküler sistemde** belirgin etkileri vardır. Bu etkiler esas olarak sempatomimetik ilaçların yaptıklarına benzer. Ayrıca adrenal medullasından katekolamin salıverilmesini artırırlar; plazmada renin etkinliğini yükseltirler. Söz konusu ilaçların kardiyovasküler etkileri genellikle 230 mg dozundan itibaren belirgin duruma gelir. Kardiyovasküler etkileri yönünden teofilin, kafeinden biraz daha güçlüdür. Kalpte orta ve yükse dozlarda **belirgin pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etki** yaparlar. Kalbin debisini, yaptığı işi ve oksijen tüketimini fazlalaştırırlar. Koroner kan akımını artırırlar. **Aritmi** oluşturabilirler. **Damarlarda genellikle genişleme** yaparlar; periferik damar rezistansını düşürürler. Ancak beyin damarlarını büzerler; bu vasküler etkilerine bağlı olarak serebrospinal sıvı (BOS, beyin omuriliği sıvısı) oluşumunu azaltırlar ve basıncını düşürürler. Öte yandan izole perfüze damar yataklarında vazodilatör bir metabolit olan adenozin'in bu etkisini ve ayrıca, kalpteki negatif inotrop etkisini antagonize ederler; bu deneysel etkinin insanda terapötik dozda veya kafeinli içkilerin içilmesi halinde oluşan kardiyovasküler değişmelerde bir önemi yoktur.

Teofilin **bronş düz kaslarını** oldukça güçlü bir şekilde gevşetir. Bronkodilatör olarak kullanılmasına 52. Konuda değinilmiştir. Mide–barsak kanalı, safra yolları ve mesane düz kaslarında da daha zayıf derece olmak üzere gevşeme yapar. Kafein'in bu düz kaslı yapıları gevşetici etkisi belirgin değildir.

Teofilin ve kafein midede **asid ve pepsin salgısını** artırırlar. Bu etkinin, midenin asid salgılayan hücrelerinde siklik sAMP üzerinden meydana gelmediği sanılmaktadır. Asid salgısı üzerindeki etki, atropinle kısmen ve histamin H2–reseptör blokörleri ile tamamen bloke edilir. Etkinin

oluşmasında, mide mukozasının tahrişine bağlı olarak, lokal refleksle pentagastrin–histamin sisteminin ve kolinerjik sistemin uyarılması rol oynayabilir. Kahvenin asid salgısını artırıcı etkisi, içindeki kafeinden başka ve aşağı yukarı onun kadar, içindeki diğer bitkisel maddelere de bağlıdır.

Metilksantinler deneysel preparatlarda uygulanabilen yüksek konsantrasyonlarda, sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesini artırarak ve ayrıca motor sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini kolaylaştırarak çizgili kasların kasılmasını artırırlar. İnsanda terapötik dozlarda elde edilen konsantrasyonlarda, kafeinin çizgili kaslarda böyle bir etkisi yoktur.

Kafein olasılıkla salıverilmesini artırdığı katekolaminler aracılığıyla yağ dokusunda lipolizi artırır ve plazma serbest yağ asidi düzeyini yükseltir. Kronik olarak, kaynatılmış kahveyi (fakat filtre edileni değil) fazla içme, plazmada düşük dansiteli lipoprotein (DDL) kolesterolu düzeyini artırır; bunun safra asidi salgılanmasının azaltılmasına bağlı olması olasıdır.

Kafein, büyük kısmı itibariyle (%80) karaciğerde N–3'teki metil grubunun **CYP1A2** adlı sitokrom P450 enzimi tarafından kaldırılması (N–3 demetilasyon) sonucu 1,7 dimetilksantine (diğer adıyla **paraksantin**'e) dönüştürülerek ve yukarıda değinildiği gibi NAT-2 enzimi ile asetillenerek inaktivasyona uğrar. Bu iki enzim genetik polimorfizm gösterir. Antidepresan bir ilaç olan **fluvoksamin** adı geçen enzimi güçlü şekilde inhibe eder; klozapin de aynı şekilde etkiler. Kafeinin ortalama 5 saat olan eliminasyon yarılanma ömrü, fluvoksamin alanlarda 30 saate yükselir. Bu enzim fenobarbital ve sigara dumanı tarafından indüklenir. Diğer sitokrom P450 oksidaz enzimleri kafein metabolizmasında ufak ölçüde rol oynarlar. Oksidazların etkisi sonucu kafeinden dimetilksantinler (bu arada ufak ölçüde teofilin) ve bunlardan monometilksantin türevleri oluşur. Di– ve monometilksantinler, **ksantin oksidaz** tarafından di– ve monometilürik asid metabolitlerine ve kısmen de NAT–2 enzimi ile N–asetilasyon sonucu bir asetilaminourasil metabolitine dönüştürülür; idrarda esas olarak bu metabolitler bulunur. Bunlar, ürik asidden bağımsız bir şekilde suda çözündüklerinden idrarda ürik asidin çözünmesini etkilemezler. Bu nedenle gutlu veya ürat taşı olan hastalarda, kahve ve diğer **metilksantinli içkiler ve metilksantin türevi ilaçlar** kontrindike değildir. Aksi yöndeki iddialar bilimsel bir temele dayanmaz. İdrarda %1 gibi düşük bir oranda değişmemiş kafein halinde çıkar. Kafein'in eliminasyon yarılanma ömrü 3 ile 7.5 saat arasında değişir (ortalama 5 saat). Oral kontraseptifler bu süreyi iki katına kadar artırabilirler; gebeliğin ileri döneminde de uzama olur. Sigara tiryakiliği mikrozomal enzim indüksiyonu sonucu kafein ve teofilin yıkımını hızlandırır.

Kullanılışı: Kafein, **analeptik olarak** parenteral (i.m. veya s.k.) uygulanır. Bir kezlik dozu 250–500 mg'dır. Günlük maksimum dozu 2 g'dır. Kafein suda çözünmediği için injeksiyonluk solüsyonu **kafein sodyum benzoat** kompleksi ile hazırlanır. Ampullerinde bu kompleks 500 mg bulunur ve bu miktar 250 mg kafeine eşdeğerdir. Gerçekte ampullerde kafein oranı % 35–52 arasında değişir. Kafein sitrat tuzu da yaklaşık yarısı kadar kafeine eşdeğerdir ve hastane eczanelerinde kolayca injeksiyonluk solüsyon halinde (20 mg kafein eşdeğeri/ml konsantrasyonunda) hazırlanabilir; müstahzar şekilde bulunmaz.

Kafein ve teofilin prematüre **yenidoğandaki** solunum depresyonuna bağlı periyodik solunum ve apneyi düzeltmek için kullanılır. Bu iki ilacın eliminasyon yarılanma ömrü, yenidoğanda erişkindekinin beş katıdır (yaklaşık 30 saat). Bu nedenle sözkonusu durumlarda yükleme suretiyle uygulanmaları gerekir. Kafeinin yükleme dozu 10 mg/kg'dır; 24–48 saat sonra günde 2.5 mg/kg'lık idame dozunda uygulanır. Bu indikasyonda kafein sitrat şeklinde, i.v. injekte edilir veya nazogastrik boru ile mideye uygulanır; kafein sitrat solüsyonu (20 mg kafein/ml) fazla asidik olduğu için i.m. uygulanmaz. Aynı amaçla kafein sodyum benzoat solüsyonu kullanılmamalıdır; çünkü vücutta bundan ayrışan benzoat plazmadaki bağlı bilirubini serbest hale getirir ve neonatal sarılık oluşmasını teşvik eder. Teofilinin yenidoğandaki yükleme dozu 5.6–6.2 mg/kg'dır; idame dozu ise 12 saatte bir 3.6 mg'dır (kg başına değil). Teofilin yenidoğan dışında analeptik olarak kullanılmaz.

Yan tesirleri: Kafein ve teofilin'in yan tesirleri birbirine benzemektedir. Teofilin'in yan tesirlerine 52. Konuda değinilmiştir.

Doksapram

Amfetamin gibi etki yapan bir ilaç olan metilfenidat'a yapıca benzer. O grup ilaçlar gibi indirekt sempatomimetik etkiler oluşturur. Kan basıncını hem bu tür etkisi ve hem de santral etkisi nedeniyle yükseltebilir. Solunum merkezini düşük dozlarda karotik kemoreseptörler aracılığı ile daha yüksek dozda direkt olarak uyarır.

Analeptik ilaçlar içinde konvülsiyon yapıcı dozu ile solunum merkezini stimüle eden dozu arasındaki oran en yüksek (70 dolayında) olan ve bu nedenle en güvenli bulunan ilaçtır. Analeptik olarak i.v. yoldan verilmek suretiyle kullanılır. Tek dozunun yaptığı solunum stimülasyonu 5–10 dakika kadar sürer. Bu nedenle i.v. infüzyon şeklinde verilmesi gerekebilir. Tek doz halinde, 0.5–2 mg/kg miktarında yavaş olarak injekte edilir. İntravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde başlangıçta yeterli bir yanıt alınana kadar 5 mg/dak, daha sonra 1–3 mg/dak hızında verilir. İnfüzyonla uygulanabilecek maksimum erişkin dozu 300 mg'dır. İnfüzyonun 2 saatten fazla sürmesi tavsiye edilmez. Benzodiazepinler, barbitüratlar alkol ve benzeri ilaçların aşırı dozuna bağlı zehirlenmelerde yararlı bulunmuştur. İlaçlara ve postoperatuvar dönemde anesteziklere bağlı solunum depresyonu durumunda ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında gelişen akut solunum yetmezliğinde kullanılır. Başlıca yan etkileri sersemlik, baş ağrısı, endişe kaygı, dezoriyantasyon, bulantı, öksürük, dispne ve üriner retansiyondur.

Almitrin bismezilat

Arteriyel kemoreseptörleri stimüle ederek solunum merkezini dolaylı biçimde uyaran bir ilaçtır. Ayrıca vazokonstriktör etkisi vardır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hipoksemiyi düzeltmek için kullanılır. Terapötik etkinliğinin, ventilasyonu artırması yanında, akciğer hemodinamiğinde yaptığı değişikliğe bağlı olarak ventilasyon–perfüzyon uyumsuzluğunu düzeltmesi ile de ilgili

olduğu ileri sürülmüştür. Parenteral müstahzarının bulunmaması ve periferik nöropati yapması klinik değerini azaltır. Artık kullanılmamaktadır.

Pentilentetrazol (metrazol): Yukarıdaki ilaçlar gibi, özellikle beyin sapını stimüle eden bir ilaçtır. Yüksek dozda verildiğinde beynin yukarı kısımlarını ve omuriliği de stimüle eder.

Stimülan etkisini, $GABA_A$/benzodiazepin reseptör kompleksini bloke ederek yaptığı sanılmaktadır. Pentilentetrazol, $GABA_A$/benzodiazepin reseptör kompleksine, **"pikrotoksinin bağlanma yeri"** üzerinden (bkz. 59. Konu) bağlanır ve sonuçta klorür kanallarının açılmasını engeller. Bu bağlanma yeri aynı zamanda barbitüratların bağlanma yeridir. Farmakolojik özelliklerine Kitabın 5. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2030).

Niketamid: Kimyaca dietilnikotinamid'tir. Konvülsan dozu ile solunum merkezini oldukça selektif bir şekilde stimüle eden dozu arasındaki oran, pentilentetrazolunkinden daha yüksektir. Artık kullanılmamaktadır.

Striknin: Hindistanda yetişen Strychnos nux–vomica adlı ağacın tohumlarından elde edilen bir alkaloiddir. Konvülsan ilaçlar içinde etki mekanizması en fazla incelenmiş olan, fakat tedavide bir değeri olmayan bir ilaçtır.

Striknin ülkemizde belediyeler tarafından köpekleri yok etmek için kullanılır. Fare zehiri olarak da kullanılır. Kazaen alınması veya kasten verilmesi sonucu ciddi zehirlenmeye neden olduğu için striknin toksikoloji yönünden önemli olan bir ilaçtır.

Striknin presinaptik inhibisyonu bloke etmez ve GABA ile etkileşmez. SSS'nin inhibitör nöromediyatörlerinden biri olan **glisin** ile etkileşir. Stimülan etkisi, omurilikte postsinaptik $glisin_A$ reseptörleri ile kenetlenmiş olan ve fonksiyonel bir birim oluşturan klorür kanallarının girişini bloke etmesine ve böylece nöromediyatör glisin'in etkisini antagonize etmesine bağlıdır. Konvülsan ilaçlar içinde en az seçici olanıdır. Minimum letal dozu erişkinlerde 30–50 mg, çocuklarda 15 mg'dir. Striknin ile tetanoz toksininin etkileri arasında kısmi bir benzerlik vardır. Tetanoz toksini, omurilikte sinir uçlarından glisin salıverilmesini geri-dönüşsüz olarak inhibe eder; fakat striknin gibi glisin reseptör kompleksini bloke etmez.

Striknin zehirlenmesinde **tonik konvülsiyonlar** görülür; ekstansör ve fleksör kaslar ayni anda kasılırlar. Diğer farmakolojik özelliklerine ve striknin zehirlenmesine Kitabın 5. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2031–32).

Pikrotoksin: Karaib adalarında yetişen sarmaşık türü bir bitki olan Anamirta cocculus bitkisinin tohumlarından elde edilen doğal bir maddedir. Azot içermediği için alkaloid sayılmaz. Vücutta, kopma suretiyle etkin metaboliti olan **pikroksinin**'e dönüşür. Yeterli dozda verildiğinde santral sinir sisteminin yaygın stimülasyonuna bağlı konvülsiyonlar oluşturur. Supraspinal nöronlar, omurilikteki nöronlara göre **pikrotoksin**'in etkisine daha duyarlıdırlar. Diğer farmakolojik özelliklerine Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2019).

Yukarıda belirtilen ilaçlar gibi tipik bir analeptik değildir. Barbitüratlar ve diğer uyku ilaçlarının veya genel anesteziklerin yaptığı depresyonu antagonize edemez. Fakat benzodiazepinlerin ve nöroleptiklerin yaptığı depresyonu azaltabilir. Atropin ve benzeri ilaçların ve trisiklik antidepresanların aşırı dozda oluşturdukları konfüzyon, dezoriyantasyon ve ajitasyonu azaltır ve onların periferik parasempatolitik etkilerini antagonize eder. Eskiden trisiklik antidepresanlarla zehirlenme tedavisinde kullanılırdı.

2. PSİKOSTİMÜLAN İLAÇLAR (AMFETAMİNLER VE BENZERLERİ)

Amfetaminler sempatomimetik ilaçların (bkz. 73. Konu) bir alt-grubunu oluştururlar. Periferik etkileri yönünden diğer sempatomimetik ilaçlara benzerler. Liposolübilitelerinin fazlalığı nedeniyle SSS'ne kolay nüfuz ederler ve belirgin psikostimülan etki oluştururlar. Amfetamin kimyaca bir **feniletilamin türevi**dir.

Amfetamin'in D–izomeri **(dekstroamfetamin)** SSS üzerinde L–izomerine göre 2–4 kez daha güçlü stimülan etki yapar. **Metilamfetamin**in (metamfetamin) stimülan etki gücü D–amfetamininkinden daha fazladır. Yapıca amfetamine benzeyen aşağıdaki ilaçlarla birlikte yukarıda yazılı iki türev farmakolojide **amfetaminler** diye adlandırılırlar: (i) metilfenidat, pemolin ve pipradol gibi etil yan zinciri siklik halde bulunan veya **fenetilin** (Captagon) gibi bir amfetamin–etilteofilin bileşiği olan **güçlü psikostimülan etkiye sahip olan feniletilamin bileşikleri.** (ii) Psikostimülan etkisi zayıf olan, fakat amfetamin'in **iştah kesici (anorektik) etkisine sahip olan feniletilamin türevleri:** fentermin, klorfentermin, fenmetrazin, fendimetrazin, dietilpropion, amfepramon, benzfetamin, fenfluramin, deksfenfluramin, katin, fenproporeks vb. Anorektik etkisi olan, fakat feniletilamin yapısına sahip olmayan mazindol adlı ilaç da etki kalıbı bakımından amfetaminlerden sayılır. Yukarıda belirtilen ilaçlardan az bir kısmı (klorfentermin ve dietilpropion) hariç diğerleri kötüye kullanılma potansiyelleri nedeniyle (bkz. 65. Konu) ulusal ve uluslararası kontrola tabidir.

Amfetaminler SSS'de kortikal, limbik ve striatal bölgelerde dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salıverilmesini artırırlar ve dopamin geri-alımını (re–uptake'ini) inhibe ederler; böylece dopaminerjik aşırımı güçlendirirler. Ayrıca dopamini yıkan monoamin oksidaz (MAO) üzerinde zayıf inhibitör etki gösterirler. Dopaminerjik reseptörler üzerinde zayıf direkt stimülan etki de yaparlar. Amfetaminler ve kokain gibi ilaçların **pozitif pekiştirici ("keyif artırıcı") etkileri**nde, n. accumbens'te ve diğer limbik yapılarda mezolimbik dopaminerjik akson uçlarındaki sinapslarda dopaminerjik aşırımın bu ilaçlar tarafından güçlendirilmesi rol oynar (bkz. 65. Konu). Bu ilaçların anılan yerde dopamin salıverilmesini artırdıkları mikrodiyaliz yöntemiyle de kanıtlanmıştır.

Dikkati, vijilansı ve fiziksel performansı artırması ise beyin sapında locus oeruleus'tan çıkan korteks, limbik sistem ve omuriliğe giden noradrenerjik yolakların yaptığı sinanpslarda presinaptik uçlarda yerleşmiş ve noradrenalin geri-alımı yapan noradrenalin transportörünü inhibe etmesi sonucu noradrenerjik aşırımı güçlendirmesine bağlıdır.

Farmakolojik etkileri

SSS ile ilgili etkiler: Amfetamin insanda **psişik eksitasyon ve öfori** yapar, yorgunluk ve uyku duyumsamayı azaltır; yorgunluk ve uykusuzluğa dayancı (tahammülü)

artırır. Spontan hareketleri artırır, düşünme sırasında bir konu üzerinde konsantre olma yeteneğini yükseltir, kişinin kendine güvenini ve inisiyatifini artırır. **Dikkati ve vijilansı** (zihinsel çevikliği) **artırır** ve dikkatin sürdürülme süresini uzatır; bunda dopaminerjik ve noradrenerjik etkinliği artırması rol oynar. **Bellek fonksiyonlarını** ve öğrenmeyi fasilite eder; koşullanmış yanıtların kazanılmasını kolaylaştırır ve çabuklaştırır; kazanılan anıların retansiyon süresini uzatır. Zihinden hesap yapma yeteneğini güçlendirir. **Fiziksel performansı** (atletik yarışmalarda, yürüyüş, yarış ve yük taşımada olduğu gibi) ve psikomotor testlerle saptanan mental performansı artırır; bu testlerde reaksiyon zamanını kısaltır. Fiziksel performansı artırması nedeniyle bütün sportif yarışmalarda **doping** yapmak için kötüye kullanılabilir; sportif etkinliklerde doping yasal olarak yasaklanmış bir yöntemdir.

Ancak bazı kimselerde zindelik ve öfori yerine disfori, konfüzyon, deliryum ve anksiyete gibi hoş olmayan psişik etkiler ve çarpıntı ve yorgunluk duygusu oluşturur. Yüksek dozda alındığında bu durum daha sık görülür. Yüksek dozda yaptıkları stimülasyonu, genellikle depresyon ve yorgunluk izler. Çocuklarda erişkinlerdekinden farklı olarak belirgin bir eksitasyon yapmaz, sedasyon yapabilir.

Amfetamin birkaç gün süre ile devamlı alındığında, oluşan **uykusuzluk ve yorgunluk** durumu "telafi" edilmez; sadece "tehir" edilir (geciktirilir). Böyle bir kimse amfetamin almaya daha da devam ederse beklemediği bir yer ve zamanda uyumaya başlayabilir.

Amfetaminlerin yaptığı diğer bir etki türü **iştahı azaltmalarıdır** (**anorektik** veya **anoreksijenik etki**). Besin alınmasını azaltarak ve kısmen de bazal metabolizmayı artırarak, yeterli süre alındıklarında, insanda **kilo kaybı** yapabilirler. Ancak uzun süre kullandıklarında bu etkinin gücünde azalma olur. Anoreksijenik etkileri, hipotalamusta besin alınmasını (iştahı) düzenleyen **yeme** (ventrolateral hipotalamusta) ve doyma (tokluk) merkezi (ventromedyal hipotalamusta) adlı iki merkezden sadece ilki ile ilgilidir. Amfetamin, **yeme (beslenme) merkezinin inhibisyonuna neden olur;** bu etkisi lateral hipotalamusa lokal amfetamin injekte etmek suretiyle gösterilmiştir. Amfetaminlerin iştahı azaltmalarında esas olarak **santral noradrenerjik etkinliği artırmaları** rol oynar. Deney hayvanlarında ventral noradrenerjik yolağın kesilmesi, amfetaminlerin iştah kesici etkisini bloke eder. Farklı bir amfetamin türevi olan ve artık iştah kesici olarak kullanılmayan fenfluramin (rasemik) ve deksfenfluramin (dekstro izomeri), iştah kesici etkisinin mekanizması bakımından diğerlerinden ayrılır; bu ilaçların hipotalamusta serotonin salıvermek suretiyle **doyma merkezini stimüle ederek** iştah kesici etki oluşturduğuna inanılmaktadır. Ancak adıgeçen iki ilaç ve amfetamin türü bir ilaç olan fentermin uzun süre kullanıldıklarında kalpte kapakçık (valvül) hastalığı ve nadir de olsa pülmoner hipertansiyon yaptıklarından kullanımdan kaldırılmıştır.

D–Amfetamin ve metilamfetamin **solunum merkezini stimüle eder.** Bu etki eğer merkez, barbitüratlar ve diğer depresan ilaçlar tarafından inhibe edilmiş durumda ise daha belirgin biçimde oluşur. Ancak depresan ilaçlarla ağır akut zehirlenme halinde olduğu gibi solunum merkezi ileri derecede inhibe edilmişse, konvülsiyon yapıcı analeptikler gibi, amfetaminler de solunum stimülasyonu oluşturamaz.

Bütün deney hayvanlarında amfetamin verilmesi spontan lokomotor aktivitede artmaya neden olur. Sıçanlarda yüksek dozda verildiğinde **stereotipi**'ye neden olur. Stereotipi deney hayvanı veya insanın günlük etkinlikleri sırasında davranışının bir parçası olarak yaptığı bir hareketi, onu gerektirmeyen çevresel koşullar altında tekrar tekrar yapmasıdır. Sıçanlarda amfetamine bağlı stereotipi başlangıçta koklama, yalama, ısırma, "temizlenme" ("grooming") ve boyun hareketleri gibi davranış elemanlarından oluşur. Doz daha da artarsa stereotipi sadeleşir, yalnız ısırma ve kemirme şeklinde olur.

Deney hayvanlarında, beyin sapındaki retiküler formasyona stimüle edici elektrod yerleştirilip kortikal uyancın (arousal) incelenmesi için yapılan deneylerde, amfetaminin uyanç için gerekli stimülasyon eşiğini düşürdüğü saptanmıştır. Polisinaptik ve monosinaptik spinal reflekslerde fasilitasyon yapar. Deney hayvanlarına maksimal elektroşok uygulanarak oluşturulan konvülsiyonlarda (bkz. 68. Konu) ise kasılmaları hafifletilebilir ve konvülsiyonu izleyen depresyon periyodunu uzatabilir. Morfin ve benzeri ilaçların analjezik etkisi amfetamin tarafından artırılabilir.

Uyku laboratuvarlarında insanlar üzerinde yapılan deneylerde uykunun REM dönemini yarı yarıya azalttığı görülmüştür. Uzun süre amfetamin kullanıldıktan sonra ilaç kesilirse REM'de "rebound" uzama oluşur ve bu durum uzun bir süre devam edebilir.

Periferik etkiler: Amfetaminler periferde adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıvermek suretiyle **indirekt sempatomimetik** etkiler oluştururlar (bkz. 73. Konu). Bazal metabolizmayı (oksijen tüketimini) artırırlar. Kalbi stimüle ederler; damarları büzerler ve kan basıncını özellikle doz yüksekse artırırlar. Hipertermi (hiperpireksi) oluştururlar.

Akut zehirlenme: Şiddetli eksitasyon hali ve sempatomimetik etkiler ortaya çıkar: **hipertermi** (özellikle kişi doping için ilaç almış ve devamlı efor halinde ise), kalpte **taşikardi** ve diğer ritm bozuklukları, **hipertansiyon** ve daha sonra dolaşım kolapsı gibi. Kronik amfetamin alan kimselerde daha sık olarak görülen bir toksik psikoz tipi, akut zehirlenme hallerinde de ortaya çıkabilir. Bu, halüsinasyonlarla birlikte oluşan ve hiperaktif **paranoid şizofreniye** benzeyen bir durumdur.

Tedavi için aşağıdaki önlemlere başvurulur: (i) Parenteral diazepam veya barbitüratlar ile sedasyon yapılır. (ii) Kardiyovasküler toksik etkilerine karşı α– ve β–adrenerjik bloke edici ilaçlar birlikte injekte edilir. (iii) İdrar asidleştirilerek ve parenteral sıvı tedavisi ile amfetaminlerin böbreklerden itrahı hızlandırılır (bkz. 14. Konu). (iv) Destekleyici önlemler alınır.

Amfetamin kötüye kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin tipi bağımlılığa 65. Konuda değinilmiştir. Amfetaminler içinde en fazla suistimal edilen bir madde **Captagon** ticari adıyla bilinen **fenetilin** (fenetyllin) tabletidir. Etilteofilin ve amfetaminin birleşmesinden oluşan bu madde son yıllarda Ortadoğu ülkelerinde görece fazla kötüye kullanılmaktadır; büyük ölçüde olmasa da Türkiye'ye sızmaktadır. Türkiyede fenetilin ilaç olarak

pazarlanmamış olmakla beraber, kırmızı reçete kapsamına alınmıştır.

Metilamfetamin'in yüksek dozda uzun süre deney hayvanlarına (maymunlar dahil) verilmesi sonucu **kalıcı nörotoksik** etki yaptığı, striatal dopaminerjik sinir uçları ile hipokampus, amigdala, serebral korteks ve striatumdaki serotonerjik sinir uçlarını tahrip ettiği gösterilmiştir. Dekstroamfetamin'in de nörotoksik olduğu bulunmuştur. Ancak, amfetamin bağımlıları gibi amfetamin veya metilamfetamin'i uzun süre ve görece yüksek dozda kullananlarda beyinde yukarıdakine benzer bir lezyon oluştuğu gösterilememiştir. Deney hayvanlarına yüksek dozda verilen fenfluramin'in de serotonerjik sinir uçlarında kalıcı nörotoksik etki yaptığı gösterilmiştir. **p–Kloroamfetamin** ve diğer halojenli amfetaminlerin ve Türkiye dahil Avrupa ülkelerinde görece fazla kötüye kullanılan **metilendioksimetamfetamin (MDMA, Ecstasy)** ve benzeri siklik türevlerin, deney hayvanlarında beyinde serotonerjik sinir uçlarını tahrip eden güçlü nörotoksinler olduğu uzun bir süreden beri bilinmektedir. Fenfluramin ve deksfenfluramin de benzer şekilde beyinde serotonin salıverilmesini uyarır ve nöronal serotonin geri-alımını bloke eder.

Kullanışları: Amfetaminler ve benzerleri başlıca aşağıdaki özel durumlarda kullanılabilirler.

(i) İştah kesici olarak kullanılışları: Dietilpropion, mazindol, ve diğer amfetamin–benzeri ilaçlar, daha önce belirtildiği gibi, **obezitenin tedavisinde** yardımcı olarak kullanılabilirler. Ayrıca amfetamin–benzeri bir ilaç sayılmayan **fenilpropanolamin**'in (bkz. 73. Konu) kafein ile kombinasyonu, bazı ülkelerde reçetesiz (tezgah–üstü) iştah kesici müstahzar şeklinde pazarlanmıştır; daha sonra, kafeinin iştah kesici etkinliği artırmadığı, fakat toksisiteyi yükselttiği bulunmuş ve kafein formülden çıkartılmıştır. Fenilpropanolamin iştah kesici olarak, sistemik vazokonstriktör ilaç olarak kullanılmasına göre daha yüksek dozda kullanılır. Bu düz düzeyinde hemorajik inme riskini artırdığından günde 75 mg'ın üstünde veya iştah kesici olarak kullanılmamalıdır.

İştah kesici ilaç uygulamasına, diyet kısıtlama ve diğer önlemlerle birlikte, hastanın kısıtlanmış diyete dayancını artırmak ve onu bu duruma alıştırmak amacıyla başvurulur. Dört-altı haftalık bir uygulama ile kilo kaybı gözlenmişse tedavi süresi **toplam oniki hafta** olacak şekilde tedaviye devam edilir. Bu süreden fazla kullanıldığında amfetamin ve benzeri ilaçların iştah kesici etkisine karşı tolerans gelişir. Tolerans amfetaminlerin dozu artırmakla yenilebilir; fakat bunun bağımlılık olasılığını artırması bakımından büyük sakıncası vardır. Mazindolun ve artık kullanılmayan fenfluraminin büyümeyi bozduğu saptanmıştır; aynı durum diğer iştah kesici ilaçlarla da olabilir. Bu nedenle 18 yaşından küçüklerde bu ilaçların kullanılması tavsiye edilmez.

Daha güvenli gözüken ve kötüye kullanılma riski olmayan orlistatın çıkmasıyla amfetamin ve benzeri ilaçların iştah kesici olarak kullanılmaları uygun bulunmamaktadır.

(ii) Narkolepsi: Günün herhangi bir saatinde, özellikle kitap okuma ve taşıt sürme gibi monoton işlerin yapıldığı sırada ortaya çıkan önüne geçilmez derecede kuvvetli bir uyuma gereksinimi ile karakterize bir hastalıktır. Amfetaminler (modafinil dahil) gibi psikostimülan etkisi güçlü ilaçlarla tedavi edilebilir.

(iii) Dikkat eksikliği hiperaktivite hastalığı (DEHH/ADHD, attention deficit hyperactivity disorder): Okul çağında öğrenme ve çevreye uyum güçlüğü çeken çocukların bir bölümü bu bozukluğu gösterir. İlk zamanlar bunların hafif beyin zedelenmesi geçirdikleri için söz konusu bozukluğu gösterdikleri sanılmış ve hastalığa **minimal beyin zedelenmesi veya disfonksiyonu** adı verilmiştir. Daha sonra bu hastalara **hiperaktif çocuk** adı verilmiştir. Olguların ortak özelliği dikkate alınarak başlangıçta belirtilen ad kabul edilmiştir. Olguların bir kısmı hiperaktiftir, diğerleri ise böyle değildir; ancak hastalığın karakteristik özelliği dikkatin kolay dağılmasıdır (distraktibilite). Olguların dikkati sürdürme süreleri kısalmıştır. Her öğrenme kusuru olan çocuk, dikkat eksikliği olgusu değildir; fakat hiperaktif ve/veya distraktibl çocukların çoğu öğrenme kusuru gösterir. Bu olgularda amfetamin ve türevlerinin terapötik değeri vardır. Ancak SSS stimülasyonu ile ilgili yan tesirler çocuklarda önemsiz derecede oluşmakla beraber, bunlara uzun süre amfetaminlerin verilmesi, büyüme geriliğine ve ileride ilacı kötüye kullanmalarına neden olabilir. Tedavi için deksamfetamin gibi amfetamin türevlerinden ziyade amfetamin–benzeri bir ilaç olan **metilfenidat, atomoksetin**, imipramin ve SSRİ'ler (bkz. 63. Konu) tercih edilir. Bu ilaçlar hiperaktiviteyi ve distraktibiliteyi azaltırlar. Böylece öğrenciyi, daha fazla bir süre boyunca dinlemeye ve öğrenmeye elverişli hale getirirler. Ancak DEHH olgularda ileride sık olarak gelişen sosyal adaptasyon bozukluğunu önleyip önlemedikleri belli değildir. Öğrenme kusuru üzerinde direkt etkileri yoktur. Aynı indikasyonda imipramin (antidepresan) da etki bulunmuştur; bunun imipraminin amfetamin–benzeri etkisine bağlı olduğu sanılmaktadır. Pirasetam adlı "nootropik" ilaç da denenmiş ise de etkinliği tartışmalıdır.

(iv) Amfetamin **bazı epilepsi türlerinde ve Parkinson hastalarında** yardımcı ilaç olarak kullanılmıştır. SSS'ni deprese eden ilaçlarla zehirlenmede analeptik olarak uygulanabilir.

Çeşitli amfetaminlerden bazıları ve günlük dozları (mg) aşağıda gösterilmiştir:

Amfetaminler	Günlük doz (mg)
Amfetamin	15-30
Deksamfetamin	5-60
Metilamfetamin (metamfetamin)	7.5-15
Metilfenidat	15-60
Fenmetrazin (Preludin)	37.5-75
Pemolin	37.5-75

Amfetaminler Türkiye'de 1976 yılından beri yasaklanmışlardır. Hekimin gerekli gördüğü durumlarda Sağlık Bakanlığının reçeteyi onaylaması koşuluyla dışardan getirtilebilir. Metilfenidat kırmızı reçete ile eczanelerden alınabilir.

Yan tesirleri: Olağan dozda kullanıldıklarında en sık görülen yan tesirleri tremorlar, anksiyete, çarpıntı, kan basıncı yükselmesi ve uykusuzluk (uykuya dalma zorluğu) gibi belirtilerdir. Kullananların çoğunda bunlara karşı bir hafta içinde tolerans gelişebilir. Psişik bağımlılık yapma

potansiyelleri yüksektir. Yüksek dozda ortaya çıkan yan tesirlere daha önce değinilmiştir. Amfetamin bağımlılığına 65. Konuda değinilmiştir.

Atomoksetin: Etkileri bakımından amfetamine benzeyen, onun gibi psikostimülan ve sempatomimetik etkileri olan bir ilaçtır. Dikkat eksikliği-hiperaktivite hastalığının tedavisi için vücut ağırlığı 70 kg veya daha yukarı olanlarda başlangıçta günde 40 mg verilir; bir haftadan sonra gerekiyorsa doz 100 mg'a kadar artırılabilir. Çocuklarda ve 70 kg'ın altındaki ergenlerde başlangıçta günde 0.5 mg/kg verilir, 1 haftadan sonra günlük doz 1.2 mg/kg'a kadar artırılabilir (en fazla günde 1.8 mg/kg). Günde bir kez sabahları veya günde 2 kez verilir; son durumda uykuyu bozmasını önlemek için ikinci doz yatma saatinden birkaç saat önce verilmelidir. Başlıca yan tesirleri iştah azalması, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, kabızlık, karın ağrısı, flatülans, uyku bozukluğu, midriyaz, taşikardi, kan basıncının yükselmesi (hipertansiyonlularda ihtiyatlı olunmalıdır), sıcak basması, tremor, anksiyete, terleme, idrar retansiyonu ve seksüel işlev bozukluğudur.

Modafinil: Amfetamine farmakolojik etkileri bakımından kısmen benzeyen bir psikostimülan ilaçtır. Uykusuzluğa dayancı artırır; ancak bu etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hipotalamusta uyanıklık ve uyku siklusunun sürdürülmesinde rol oynayan alanları etkilediği ve orada ventrolateral preoptik nukleusta uykuya yol açan nöronları noradrenalin geri-alımını inhibe ederek baskıladığı; alfa aktivitesini artırırken delta, teta ve beta aktivitesini azaltarak uyku epizodlarının sayısını düşürdüğü ileri sürülmüştür. Diğer santral sinir sistemi uyarıcılarında gözlenen kardiyak veya diğer sistemik stimüle edici etki modafinilde gözlenmez. Başlangıçta **narkolepsi** denilen bozukluğa eşlik eden aşırı gündüz uykululuğunun tedavisi için onaylanmıştır. Daha sonra **obstrüktif uyku apnesi/hipopnesi sendromu** (OUAHS, bkz. 60. Konu) ve **çalışma vardiyasının değişmesine bağlı uyku bozukluğu**nun (gece işi sırasında uyku gelmesinin) tedavisi için de uygun bulunmuştur. 54 saat sürekli uykusuz bırakılmış normal gönüllüler üzerinde yapılan bir denemede 200-400 mg modafinilin, uykululuğu önleme bakımından plasebodan daha etkili ve 600 mg kafeine (yaklaşık 6 fincan Amerikan kahvesindekine) eşdeğer derecede etkili bulunmuştur. Aynı indikasyonlarda kullanılan amfetaminlerle karşılaştırmalı olarak denenmemiştir.

OUAHS'nin tedavisi için sabahleyin 200 mg tek doz ve gece işinde uyku gelmesine karşı çalışmaya başlamadan 1 saat önce 200 mg ağızdan verilir. Kısıtlı boyutta psişik ve fiziksel bağımlılık yapabilir. Amfetaminlerin aksine belirgin kardiyovasküler etkisi yoktur. Başlıca yan etkileri uykusuzluk, sinirlilik, baş ağrısı, taşikardi, anoreksi, sersemlik, heyecandır.

Metilfenidat: Psikostimülan etkisi, kötüye kullanılması, bağımlılık yapabilmesi ve yan tesirleri bakımından deksamfetamin ve metamfetanine yakından benzer. Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu tedavisinde ilaç-dışı yaklaşımlar da içeren çok yönlü bir tedavi programı çerçevesinde 6 yaşından yukarı çocuklarda başlangıçta günde 1 veya 2 kez 5 mg dozunda verilir. Günlük doz 1 haftalık basamaklarla her seferinde 5-10 mg artırılarak alınan yanıta göre 60 mg'a kadar artırılır. Bir ay içinde yanıt alınamadıysa tedaviye son verilir. Metilfenidatın kontrollü salıveren tabletleri de pazarlanmıştır, kontrollü bir hızda salınması için tasarlanmış olan bu ilaç emilemeyen bir dış katman içinde bulunmaktadır. Tablet kabuğu ilacın çözünemeyen bileşenleriyle birlikte vücuttan atılır, hastalar dışkılarında ara sıra tablete benzeyen bir şey görebilecekleri konusunda uyarılmalıdır. Çocuğun büyümesini genellikle etkilememekle beraber boy ve kilonun tedavi sırasında periyodik olarak ölçülmek suretiyle izlenmesi tavsiye edilir. Çocuğun durumu düzelmiş ve stabil hale gelmişse tedaviye bir süre ara verilerek daha uzun tedavi gerekip gerekmediği irdelenmelidir. Uzun süre kullananlarda diğer amfetaminler için de tavsiye edildiği gibi birden kesilmemelidir, rebound hipereksitasyon ve uykusuzluk yapabilir. En sık bildirilen yan etkileri baş ağrısı, iştah kaybı, uykusuzluk ve mide ağrısıdır. Trombositopeni, ona bağlı purpura ve lökopeni yapabildiğinden periyodik olarak kan hücre sayısı ve lökosit formülü izlenmelidir. Altı yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır. Tedaviye genellikle ergenlikte son verilir.

Metilfenidata yeterli yanıt vermeyen olgularda deksamfetamin etkili olabilir.

3. KİLO KAYBETTİREN İLAÇLAR

Amfetaminler şişmanlarda kilo kaybettirmek için kullanılmışlardır. Onların yerini günümüzde aşağıda değinilen diğer kilo kaybettiren ilaçlar almıştır.

Şişmanlık, **enerji dengesi** denilen yeme (besin alımı) ile enerji tüketimi arasındaki dengenin yeme lehine bozulması sonucu, bir takım yatkınlık yaratan faktörlerin de katkısı ile ortaya çıkan bir durumdur. Halen kullanılan ve yakın bir gelecekte çıkması beklenen kilo kaybettiren ilaçlar esas olarak yemeyi azaltarak kilo kaybetmeye yardım ederler. Eskiden bu amaçla yoğun şekilde kullanılan amfetaminler ve amfetamin-benzerleri iştahı azaltarak yemeyi azalttıklarından bu grup ilaçlara **iştah kesici (anorektik veya anoreksijenik) ilaçlar** adı verilmiştir. Son zamanlarda beslenme merkezini inhibe etmeden, santral etkisiyle doyma veya tokluk duygusunu artırarak (sibutramin gibi) ya da periferik etkisi ile kilo kaybettiren ilaçlar (orlistat gibi) kullanılmaya başlandığından bu grup ilaçlara kilo kaybettiren ilaçlar denilmesi daha uygundur (sibutramin daha sonr akullanımdan kaldırılmıştır). Dolayısıyla **kilo kaybettiren ilaçlar** iştah kesiciler (veya anoreksijenikler) ve gastrointestinal yağ blokörleri olmak üzere iki ana kategoride değerlendirilebilir.

Bu bölümde ilaçlardan sonra klinik farmakoloji bağlamında **besin alımının kontrolunun fizyolojik temeli** ve onunla ilgili **SSS mekanizmaları** üzerinde durulacaktır. Bu mekanizmaların bir kısmı halen yeni ilaç geliştirmek için hedef alınan mekanizmalardır.

Obezite tedavisinde kullanılabilecek bir ilaç için aranan özellikler aşağıdaki gibi sıralanabilir: (i) vücut ağırlığının azaltılmasında etkili olmalı ve aşırı kiloya bağlı durumları düzeltebilmeli, (ii) uzun dönem kullanımda etkililik ve güvenliliğe sahip olmalı, (iii) tolere edilebilen veya geçici yan etkiler taşımalı, (iv) bağımlılık yapmamalı, (v) etki mekanizması bilinmeli, (vi) yeterince ucuz olmalı.

Sibutramin

Eskiden iştah kesici olarak kullanılmış olan fenfluramin ve deksfenfluraminden farklı olarak serotonin salıverilmesine neden olmaz. Serotonin, noradrenalin ve dopaminin ilgili sinapslarda sinir ucuna **geri-alımını** (reuptake'ini) **inhibe eder.** Hipotalamusta bu temele dayanan etkisiyle yemek yemeye başladıktan sonra doyma hissini artırarak az yemeyi sağlar; gerçekte iştahı azaltmaz. Beraberinde düşük kalorili diyet uygulandığında kilo kaybettirici veya kilo koruyucu etkisi daha belirgindir. Açlık sırasında ve yemekten sonra meydana gelen termojenezi (bazal metabolizma artmasını) fazlalaştırması-nın da kilo kaybına katkıda bulunduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Bunun insanlarda öneminin kısıtlı olduğu saptanmıştır. Kullanılışı, dozları ve kontrindikasyonları ile ilgili ilave bilgi için bkz. 12. Baskı 67. Konu, s. 878-879.

Elde edilen farmakovijilans verilerine dayanılarak **"kardiyovasküler hastalarda risk oluşturduğu"** gerekçesiyle sibutramin ihtiva eden ilaçların Ocak 2010'da Avrupa İlaç Ajansı (EMEA) tarafından ruhsatları askıya alınmıştır. Bu duruma paralel olarak ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından tüm sibutramin içeren müstahzarların ruhsatnameleri askıya alınmıştır.

Orlistat

Sistemik etkili veya SSS'ye etkili olan bir ilaç değildir, gastrointestinal sistemde lokal etki yapar. Barsakta yağın sindirimini engelleyerek besin içinde alınan yağın absorpsiyonunu kısmen engeller. Kimyaca tetrahidrolipstatin'dir. Streptomyces toxytrici kültürlerinden elde edilen lipstatin'in hidrojenlenmesi ile üretilir. Pankreastan ince barsağa salgılanan ve yağların (trigliseridlerin) serbest yağ asidlerine hidrolizini yani sindirilmesini sağlayan **lipaz enzimi**ni özgül ve uzun süreli bir şekilde inhibe eder. Yağların yaklaşık 1/3 oranında absorpsiyonunu önlediği saptanmıştır. Hidroliz olmamış trigliseridler absorpsiyona elverişli olmadığı için lumende kalır ve feçesle atılır. Orlistat bu nedenle feçesin yağ içeriğini artırır; bundan dolayı laksatif etki oluşturur. Buna bağlı yan tesirler besinle az yağ alındığında hafifler. Bu nedenle orlistat hastanın yağlı besin almamasını indirekt psikolojik etkisiyle teşvik eder. Bir yıl veya daha uzun süre diyet kısıtlama ile birlikte uygulanmasının vücut ağırlığını başlarkenki düzeyine göre %5–10 oranında düşürdüğü bildirilmiştir.

Orlistat şişmanlarda diyet tedavisine yardımcı olarak yemeklerden hemen önce veya yemek sırasında ya da en fazla 1 saat sonra 120 mg verilir. Günlük maksimum dozu 360 mg'dır. Bir öğün atlanmışsa veya yağ içeriği düşükse ilacın bir dozu atlanabilir. Maksimum uygulama süresi iki yıldır, 4 yıldan fazla süre kullanımına ilişkin güvenlilik ve etkililik verisi bulunmamaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m2 veya daha yukarı olan şişmanlarda kalorisi fazla düşürülmemiş diyetle birlikte uygulanır. Şişmanlık gibi kardiyovasküler hastalık riski yaratan bir veya daha fazla klinik durumu (tip 2 diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi) varsa, VKİ eşiği 28 olarak kabul edilir. 75 yaşma kadar kullanılabilir. Gastrointestinal sistemden emilimi çok düşük olduğundan sistemik yan tesirleri çok azdır. En sık görülen yan tesirleri feçesin yağ içeriğinin fazla olması nedeniyle sıvık kalmasından dolayı ishal, sıkışma şeklinde defekasyon, fekal inkontinans (istem dışında altına feçes kaçırma) ve flatulanstır. Bu yan etkiler tedavinin başladığı erken dönemlerde daha sık gözlenir, zamanla hasta diyetle yağ alımı düzenlediğinde yan tesirler azalır. Öte yandan kanda total kolesterol, DDL–kolesterolu ve trigliserid düzeyini düşürür. İlaç kullanıldığı sürece yağda eriyen vitaminlerin emilimini de azaltacağından A, D, E, K vitaminleri ve β-karoten içeren multivitamin preparatlarının da alınması tavsiye edilir.

Orlistatın 12-16 yaş adolesanlarda günde 3 kez 120 mg kullanımı diyet, egzersiz ve davranış değişikliğiyle birlikte kilo alımını azaltmada etkili bulunmuştur.

Diğer İlaçlar

Obeziteyle ilişkili risklerin yarattığı endişenin her geçen gün artması ve etkili tedavi sağlayan onaylanmış ilaç sayısının azlığı, araştırıcıları diğer klinik endikasyonlar için kullanılırken kilo kaybına neden olduğu gözlenen ilaçlara yönlendirmiştir. Uzun dönem kullanımda güvenlilik ve tolere edilebilirliği kanıtlanmış, potansiyel terapötik etkililiği biyolojik anlamda mantıklı görünen ve obezite tedavisinde kullanılan az sayıda ilaç arasında oral antidiabetik bir ajan olan **metformin**, antiepileptik tedavide kullanılan **topiramat** ve **zonisamid** ve atipik bir antidepresan olan **bupropion** sayılabilir.

KİLO KAYBETTİREN İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Kilo kaybettiren ilaçların klinik kullanılma alanı **obezite** yani **(şişmanlık)**tır. Şişmanlık başta kalp-damar sistemi hastalıkları olmak üzere birçok hastalığa yol açması nedeniyle patolojik bir durum veya hastalıktır. Batı toplumlarında yirminci yüzyılın ikinci yarısında insidensinin giderek artması nedeniyle bir epidemik hastalık olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bu toplumlarda prevalansı en yüksek olan patolojik durum olarak da ele alınır. Bu bölümde kilo kaybettiren ilaçların rasyonel bir şekilde kullanılabilmesi için önce **besin alımının kontrolünün**, daha doğrusu **enerji dengesini sağlamanın fizyolojik temeli** açıklanacak ve sonra bu grup ilaçların kullanımı ile ilgili esaslara değinilecektir.

Besin alımının kontrolünün fizyolojik temeli: İştah, vücutta enerji dengesinin yani besin alımı ile enerji tüketimi arasındaki dengenin durumuna göre stimüle edilen bir motivasyon durumudur. Açlık, başka bir deyişle besin alımının kesilmiş olması veya enerji tüketiminin artmış olması (örneğin ekzersiz) iştahı stimüle eder.

Enerji dengesinin sürdürülmesi, vücutta nöral ve hormonal nitelikte, paralel olarak çalışan birçok mekanizma ile sağlanır. Bu paralellikten dolayı, bir yolağın bozulması, diğerlerinin telafi (kompansasyon) için aşırı etkinlik kazanmasına neden olur ve bozulma tek başına yeterince etkili olamaz. Bu işlevle ilgili yolakların gereksiz gözüken fazlalılığı ("redundancy") enerji dengesinin sürdürülmesinin yaşamsal öneminin yüksekliği nedeniyle doğanın mantığı (teleoloji) bakımından normal bir durumdur. Ancak farmakololoji bakımından, iştahı azaltan ilaç geliştirmeyi güçleştirir ve geliştirilen ilacın etkililiğinin veya terapötik başarısının kısıtlı ölçekte kalmasına ve kilo kaybının sür-

dürülmesinde zorluğa yol açar. Nitekim bu ilaçların uzun süre kullanılması ile kilo kaybı, tedaviden önceki kilonun genellikle %10'unu geçmez.

Besin alımı ve enerji tüketimi arasındaki dengeyi sağlayan merkez **hipotalamus**tur. Vücudun gastrointestinal kanal ve karaciğer başta olmak üzere çeşitli yerlerinden çıkan nöral ve hormonal mesajların ve plazmanın besin alımını ayarlayan iki önemli değişkeni olan plazma glukoz ve serbest yağ asidi düzeyinin başlattığı uyarının integrasyonu hipotalamusta yapılır. Hipotalamustan, başta amigdala olmak üzere yukarı merkezlere gönderilen uyarılar (sinyaller) açlık veya doyma duygulanımlarının ve yiyecekten alınan "zevk"in temelini oluşturur. **Yeme**, uyandırdığı "zevk" nedeniyle pekiştiricidir (deyim için bak 65. Konu). **Açlık**, yiyecek arama ve yeme davranışına veya dürtüsüne (motivasyonuna) yol açan psikolojik bir duygulanımdır ("sensation"). **Doyma** (satiation), devam etmekte olan yeme işini sonlandıran proçeslerin tümü olarak tanımlanır. Doymuşluk veya daha iyi bir deyimle **tokluk** ("satiety") yemekler arasındaki periyodda besin arama veya yemeyi baskılayan proçeslerin tümüdür.

Açlık, doyma ve tokluk durumlarının altında yatan bireysel uyarıların ve diğer proçeslerin periferden hipotalamusa ulaşmasında rol alan sinirsel yolaklar çeşitli nörobilimsel teknikleri kullanarak deney hayvanlarında saptanmıştır. Sözkonusu durumların oluşmasında ve sürdürülmesinde en önemli tetikleyici uyarı kaynağı, mide ve ince barsak ile karaciğerdir. Bu alandaki besin maddesi 'sensorları'ndan kalkan uyarılar, vagus siniri içindeki aferent liflerle önce medulla oblongata'daki **nucleus tractus solitarii**'ye (traktus solitarius çekirdeğine, NTS'ye) iletilir. Bu çekirdekten çıkan uyarılar ise pons'ta **lateral parabrakiyal nukleus**'a (LPBN'ye) ulaşır. Bu son çekirdekten kalkan uyarılar bir yandan, açlık, doyma ve tokluk duygulanımlarını oluşturmak üzere ön beyinde **amigdalanın santral nukleusu**na (ASN'ye) ulaşır. Öte yandan, bu iki beyin sapı çekirdeği üzerinden gelen uyarılar; dolaşan kandaki glukoz ve serbest yağ asidleri gibi kimyasal uyarılar ve diğer uyarılar ile entegre edilmek üzere **hipotalamusa** ulaştırılırlar. Yukarıdaki yapılardan başka area postreman'ının NTS'ye yakın kısımlarındaki ve stria terminalis'in yatak nukleusundaki nöronların da söz konusu yolakta yer aldıkları bulunmuştur. Bu nöral mekanizmalar sayesinde hipotalamusun besin alımı ve enerji tüketimi arasındaki dengeyi sağlaması mümkün olur. Hipotalamusta yeme (besin alımı) davranışını düzenleyen **ventrolateral alan** ve doyma ve tokluk davranışını düzenleyen **ventromedyal alan** ayırt edilir. Bunlara operasyonel bir deyimle sırasıyla **yeme merkezi ve doyma ya da tokluk merkezi** adı verilir. Yeme alanı, anatomik olarak paraventriküler nukleus'un (PVN)'nin bir bölümü ile perifornikal hipotalamus'a denk gelir. Doyma alanı ise kısmen, PVN'un mediyal parvoselüler (ufak hücreli) bölümünü kapsar.

Hipotalamusta enerji dengesinin düzenlenmesi ile ilgili çekirdeklerde (özellikle PVN ve perifornikal hipotalamusta) ve onların proksimalinde kalan beyin sapındaki LPBN ve NTS'de yeme davranışı veya iştah artması (oroksijenik etki) ile ilgili uyarıların aşırımına katkıda bulunan **nörotransmiterler** veya **nöromodülatörler** deney hayvanlarındaki araştırmalarla kısmen belirlenmiştir. Ayrıca bu maddelerden bazılarının lokal olarak injeksiyonunun etkileri ve bu etkilere aracılık eden reseptörlerin türü de saptanmıştır. Aynı incelemeler, belirlemeler ve saptamalar doyma (tokluk) durumlarında rol oynayan nörotransmiterler veya nöromodülatörler bağlamında da yapılmıştır. Ayrıca söz konusu iki durumda rol oynayan **hormonal faktörler** de belirlenmiştir. Bu araştırmaların sonuçlarına göre nörotransmiter, nöromodülatör veya hormon işlevi yapan hümoral faktörler iki gruba ayrılır:

a) Yemeyi (besin alımını) artıran fizyolojik faktörler (endojen maddeler): Bunlar noradrenalin, nöropeptid Y (NPY), galanin, opioid peptidler ve endokannabinoidler gibi nöromediyatörler* ve bir hormon olan büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH ile ghrelin**)'dir. **Noradrenalin**'in yemeyi artırıcı etkisi hipotalamustaki nöronların α_2-adrenerjik reseptörleri aracılığı ile meydana getirilir. Noradrenalin'in bu etkisi glukokortikoidler tarafından artırılır. Öte yandan nörodrenalin'in α1-adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği besin alımını azaltıcı etkisi de vardır. **NPY**, 33 amino asidli bir peptid olup hipotalamusta ve yeme ile ilişkili beyin sapı çekirdeklerinde akson uçlarında ve nöron somalarında bulunur Noradrenalin ile NPY, periferde sempatik sinir uçlarında olduğu gibi hipotalamusta da kotransmiter olarak aynı akson ucunda depolanmış olabilirler ve birlikte salıverilirler. Bu iki faktörün yemede yaptığı artma, daha çok karbonhidratlı besinlerin yenilmesi şeklinde olur, başka bir deyişle bunlar karbonhidratlı besinlere karşı iştahı artırırlar. NPY kemiricilerde en güçlü **iştah artırıcı maddedir.** Bu etkisine Y5 reseptörler aracılık eder ve bu reseptörlerin antagonisti olan maddelerin kilo kaybettirici ilaç olma potansiyeli vardır. **Galanin**, hipotalamusta, özellikle PVN'ta fazla miktarda bulunan 29 amino asidli bir nöropeptiddir. **Opioid peptidlerin** yaptığı yeme artmasına mü reseptörler yanında, kappa reseptörler de aracılık eder. Sözkonusu peptidler ve onların etkisini taklid eden morfin, özellikle yağ ve proteinli besinlerin alımını artırır.

Endokannabinoid sistem, endojen kannabinoid (kannabis/esrar benzeri) maddeler ile bunların reseptörlerinden oluşur (bkz. 54. Konu). Bu endojen ligandların bağlandığı iki tür kannabinoid reseptörü bulunur: bunlardan CB_1 reseptörler SSS ve periferik dokularda ve CB_2 reseptörler immun sistemde yerleşiktir. Yağ hücrelerinde CB_1 reseptörlerin uyarılması lipojenezisi uyarır ve antidiabetik ve antiaterojenik bir sitokin olan adiponektini inhibe eder. Hayvan modellerinde endokannabinoid sistemin aşırı aktivasyonu obeziteye neden olur. Söz konusu sistemin üyesi endojen maddelerden birisi olan **anandamid**, aynı zamanda 'yağ asidi etanolamidleri' olarak bilinen ve beslenme davranışı ve vücut ağırlığı ile ilişkili lipid mediyatörler ailesinin üyesidir. Kannabinoid reseptörleri uyararak yeme davranışını stimüle eder, iştahı artırır. Terapötik alanda **AİDS hastalarında** anoreksi ve bulantıyı hafiflettici etkisinden yararlanılır.

CB_1 reseptör antagonisti olan **rimonabant** iştahı azaltır ve faz III denemeleri obezite tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. Avrupa Birliği'nde bu amaçla geçici olarak ruhsatlandırılmıştır, fakat yapılan klinik araştır-

* Nörotransmiter ve nöromodülatörlere ortak bir adla nöromediyatörler denilir (bkz. 54. Konu).

** Geberelin diye okunur.

malarda yarar/risk oranı değerlendirilmiş ve ciddi psikiyatrik bozukluklara yol açması nedeniyle Ekim 2008'de kullanımı askıya alınmıştır. Endokannabinoid sistem beyinde genellikle homeostatik dengede aracı olan bir sistemdir ve stres ve anksiyete oluşturan uyarılara karşı, koruyucu endokannabinoidlerin salıverilmesi ile yanıt verir. Dolayısıyla dışarıdan verilen rimonabantla CB_1 reseptörlerin inhibe edilmesi stres ve anksiyete ile baş etme mekanizmasını bozar ve depresyon ve benzeri psikiyatrik bozukluklara yol açar.

GHRH, hipotalamusta özellikle ön hipotalamus ve suprakiazmatik nukleustaki nöronlarda bulunur. Bilinen en önemli etkisi ön hipofizden büyüme hormonu (GH) salgılanmasını stimüle etmektir. Daha sonra güçlü iştah artırıcı etkisinin olduğu da bulunmuştur. Diğer bir büyüme hormonu salgılatıcı hormon olan **ghrelin**'in de güçlü iştah artırıcı etkisi vardır. Buna aşağıda ayrıca değinilmiştir. GHRH'nin iştah artırıcı etkisi opioid reseptör antagonistleri ile önlenilir.

Ancak GHRH'nin sentetik analoglarının iştahı artırmasının **GHRH reseptörlerinin değil,** başka bir reseptör türünün uyarılmasıyla ilgili olduğu anlaşılmıştır. Bu yeni bulunan reseptörlerin endojen ligandının, duodenum çeperindeki belirli endokrin hücrelerin kana salgıladığı 28 amino asidli bir peptid olan **ghrelin** (gh, GHRH içindeki "GH"den gelir) olduğu anlaşılmıştır. Bu madde yemek yemeğe başlamadan hemen önce veya besin kısıtlanması ya da aç bırakılma durumunda salgılanır, yemekten hemen sonra salgılanması durur. Hipotalamusta enerji dengesini düzenleyen nöronları etkiler. İştahı artırır. Mide baypas ameliyatı yapılan hastalarda iştah azalması ve kilo alamama ghrelin eksilmesine bağlıdır. Bu maddenin insana verilmesi açlık hissini artırır. Sıçanlara uzun süre i.v. infüzyonu şişmanlatır. Ghrelin antagonisti bir ilaç bulunduğunda bunun şişmanlık tedavisinde, agonistinin ise kaşeksi ve benzeri durumlarda yararlı olması beklenir.

b) Yemeyi (besin alımını) azaltan fizyolojik faktörler (endojen maddeler): Bunların etkisi iştahın azaltılması ya da doyma veya tokluk duygulanımlarının artırılması şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle bunlara **doyma veya tokluk faktörleri** adı da verilebilir. Bu faktörlerin başlıcaları şunlardır: (i) **Serotonin** ve **dopamin** gibi SSS nörotransmiterleri, (ii) Hem gastrointestinal hormon ve hem de SSS nöromediyatörü işlevi yapan **kolesistokinin (CCK) ve bombezin,** (iii) SSS'de nöromediyatör işlevi yapan **kortikotropin salıverici hormon (CRH),** (iv) Pankreas hormonları olan **insülin, glukagon, amilin ve glukagonbenzeri peptid** 1 (GLP-1) ve nihayet (v) Hormon işlevi yapan **dört doyma faktörü (leptin, adipsin, aguti proteini** ve **satietin).** Ayrıca, noradrenalin yukarıda belirtildiği gibi α1 reseptörler üzerindeki etkisi ile yemeyi inhibe eder ve **alfa-melanosit stimüle edici hormon** (α-MSH), hipotalamus üzerindeki etkisiyle yemeyi baskılar.

Besin alımını azaltan faktörlerden en fazla incelenmiş olanı **kolesistokinin**'dir. Otuzüç amino asid içeren bu peptid, yemek sırasında gastrointestinal kanal mukozasından hormon ve lokal hormon olarak salıverilir. Yemeyi periferik etkisi ile inhibe eder. Şöyle ki, vagus sinirleri bilateral olarak kesilirse ya da vagusun mideye giden yan dalı kesilirse etkisi ortadan kalkar. Bu işlem yemekten hemen önce injekte edilen CCK'nin de yemeyi azaltıcı etkisini ortadan kaldırır. CCK'nin periferik etkisine **CCK-A alt-tipi reseptörler** aracılık eder. Bu reseptörlerin antagonisti **devazepid**, CCK'nin iştah azaltıcı etkisini önler. CCK içeren nöronlar ve CCK reseptörleri, beyinde de bulunur ve bu nöronların iştahın azaltılmasına katkıda bulunması olasıdır. Sekiz amino asidli CCK analoğu olan **CCK-8**'in lateral hipotalamusa injeksiyonunun yemeyi baskıladığı gösterilmiştir. CCK reseptör agonistlerinin iştah azaltıcı ilaç olma potansiyeli vardır. **Bombezin** gerek periferde ve gerekse santral sinir sisteminde CCK-benzeri etkinlik gösterir. Ancak periferik etkisi ile vagus-dışı yollardan iletilen uyarılarla SSS'ni etkiler. **İnsülin** aslında aşırı miktarda salgılandığında hipoglisemi yapması nedeniyle besin alımını stimüle eder; ancak küçük dozlarda intraperitoneal veya beyin ventrikülleri içine injeksiyonunun yemeyi inhibe ettiği rodentlerde ve maymunlarda gösterilmiştir. Santral sinir sistemine lokal uygulanan insülin'in hipotalamusta açlık sırasında oluşan NPY mRNA'sının transkripsiyonundaki artmayı tetiklediği bulunmuştur. Buna dayanarak BOS'taki insülin düzeyinin hipotalamus nöronlarında NYP etkin-liğinin fizyolojik düzenleyicilerinden biri olduğu ileri sü-rülmüştür.

Serotonin salıveren hipotalamustaki akson uçları doymada ve toklukta rol oynarlar. Dolaylı olarak serotonin agonisti etkinlik oluşturan fluoksetin ve benzeri serotonin geri-alım inhibitörleri veya sibutramin ve serotonerjik uçlardan serotonin salıverilmesini artıran fenfluramin ile deksfenfluramin doyma merkezi üzerinden iştahı azaltıcı etki yapar. Perifere uygulanan serotonin ve bir serotonin $5\text{–}HT_1$ reseptör agonisti olan 5-karboksamidotriptamin besin alımını refleks etkisiyle azaltır; ancak bu etki CCK'nin benzer etkisinin aksine bilateral vagotomi ile ortadan kaldırılamaz.

İnsanda bir obezite tipinin patojenezinde, insülin ve glukagon–benzeri peptid-1 dahil çeşitli peptid hormon ve nörotransmiterin çeviri–sonrası molekül modifikasyonunda rol oynayan **prohormon-konvertaz enzimi** ile ilişkili bir mutasyonun rol oynadığı bulunmuştur. Faredeki **şişman fare** denilen genetik modelde, aynı işlevi yapan karboksipeptidaz ile ilişkili bir mutasyon vardır.

Farede **sarı obez fare** denilen genetik modelde rol oynayan ve bir mutasyon sonucu meydana gelen **aguti proteini,** α-MSH reseptörlerinin antagonistidir; adı geçen protein, α-MSH'nin hipotalamus nöronlarındaki besin alımını azaltıcı etkisine aracılık eden **melanokortin-4 reseptörlerini** antagonize ederek şişmanlamaya yol açar. Bu proteinin homoloğu insanda da bulunmuştur. Proteinin farede ikinci bir etkisi, cilt epidermisindeki hücrelerde melanokortin-2 reseptörlerini antagonize ederek pigmentasyonu bozması ve cilt rengini (sarıya) değiştirmesidir.

Leptin, yağ dokusu hücrelerinde sentez edilen 16 kilodaltonluk bir peptid hormondur. Hipotalamusu etkileyerek besin alımını baskılar ve aynı zamanda enerji tüketimini artırır. Bu nedenle zayıflatıcı etkisi vardır. Bu etkide leptin'in hipotalamusta, besin alımını artıran bir nöromediyatör olan NPY'nin ekspresyonunu azaltmasının da katkısı vardır. Hipotalamusta **leptin reseptörlerinin** yapısı aydınlatılmış ve hücre membranında sitokin (özellikle İL-6) reseptörlerine benzeyen tek transmembranal segmentli

bir protein olduğu bulunmuştur. Reseptörün, alternatif kesip yapıştırma ("splicing") işlemi ile oluşan birçok varyantının bulunduğu saptanmıştır. Şişman kimselerde kanda leptin düzeyi yükselmiştir, kilo kaybedildiğinde azalır. Bu ilişkinin nedeni olasılıkla, **yağ dokusu hücrelerinin** leptini, içerdikleri yağ miktarı ile orantılı bir hızda sentez edip salgılamalarıdır. Sentez ve salgılama kısa vadede insülinle düzenlenir. Açlık sırasında salgılama artar, besin verildiğinde veya insülin uygulandığında azalır. Farelerde leptin sentezi ile ilgili genin defektine bağlı otozomal resesif kalıtım gösteren **ob/ob şişman fare**de, leptin sentezi durmuştur ve hipotalamusta NPY sentezi leptinin baskısından kurtulup artmıştır. Başka bir şişman, fakat diyabetli fare modeli olan db/db farede ise leptin geni normaldir; fakat leptin reseptörü geni bozulmuştur.

Şişmanlıkla ilgili tanımlar ve sınıflandırma

Şişmanlık genellikle **vücut kitle indeksi** hesaplanarak tanımlanır ve derecelendirilir. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının, boyun karesine bölünmesi ile bulunan değerdir:

$$\text{VKİ} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Boy}^2\text{(m)}}$$

Dünya Sağlık Örgütünün 1997'de yaptığı ve birçok ülkede kabul edilmiş sınıflandırmaya göre vücut ağırlığının normal oluşunun üst sınırı VKİ=25'tir.

VKİ'nin 25 veya üstünde, fakat 30 un altında olması **kilo fazlalığı ("overweight")** olarak tanımlanır. BMİ'si **30'un üstünde olanlar şişman (obez) tanımına girer.** VKİ 35 olanlar **aşırı şişman** olarak veya **morbid şişman** (hastalık derecesinde şişman) olarak tanımlanır. Ancak bazı kaynaklarda bu sınır 40 olarak kabul edilir. VKİ'nin 18.5 olması, optimal vücut ağırlığının alt sınırını teşkil eder.VKİ'sı 18.5'un altında olanlar **zayıf veya düşük kilolu** olarak adlandırılır.

VKİ'nin, şişmanlığın yol açacağı komplikasyonları veya **morbiditeyi yansıtma bakımından bir sakıncası,** adipozite (yağlılık) veya başka deyişle **yağ kitlesi indeksi** ile **yağsız ("fat-free)** kitle arasında ayırım yapmamasıdır. Bu son iki kavramı içine alması için yukarıdaki formül aşağıdaki şekilde yeniden düzenlenebilir.

$$\text{VKİ} = \frac{\text{kitle}}{(\text{boy})^2} = \frac{\text{yağ kitlesi (YK)} + \text{yağsız kitle (YsK)}}{(\text{boy})^2} = \frac{\text{YK}}{(\text{boy})^2} + \frac{\text{YsK}}{(\text{boy})^2}$$

Bu formülün son kısmındaki iki değerden ilki [YK/(boy)^2], yağlılığı yansıtır ve **vücut yağ kitlesi indeksi** diye adlandırılır ve ikincisi [YsK/(boy)^2] ise **vücut yağsız kitle indeksi** diye adlandırılır. Epidemiyolojik incelemelere göre şişmanlığa bağlı morbiditede, yağ kitlesi indeksinin katkısı VKİ'ye göre daha fazladır. Yağ kitlesi indeksinin fazlalığı sağlık ve uzun yaşam bakımından riski yansıtır ve mortalitenin yükselmesi ile ilişkilidir. Bunun tersi olarak, diğer değişkenler aynı kalmak üzere yağsız kitle indeksinin artırılması risk değil, sağlık ve uzun yaşama için elverişli bir durum yaratır.

Yukarıda açıklanan nedenlerle; şişmanlığın değerlendirilmesi için yağlılığı veya yağ kitlesi indeksini, VKİ'ye göre daha iyi yansıtan **yağ kıvrımı kalınlığı** veya **bel/kalça çevresi oranı** ölçümü tercih edilir.

Yağ kıvrımı kalınlığını ölçmek için genellikle kolun arka yüzünde triseps kası üstündeki deri, sol elle sıkılmak suretiyle dikey yönde bir deri kıvrımı oluşturulur ve kıvrımın kalınlığı Harpenden kaliperi denilen bir aletle ölçülür.

TABLO 67.1

Kilo fazlalığı ve obeziteye eşlik eden hastalıklar ve belirtiler[1]

Kardiyovasküler sistem:
Hipertansiyon
Koroner kalp hastalığı
Konjestif kalp yetmezliği
Cor pulmonale
Bacaklarda venöz stazis
Varisler
Pülmoner embolizm

Endokrin sistem:
Tip 2 diyabet
Glukoz intoleransı
İnsüline duyarlığın azalması
Dislipidemi (yüksek total ve DDL kolesterolu, düşük YDL kolesterolu ve hipertrigliseridemi)
Kısırlık
Amenore

Kas-iskelet sistemi:
Hareket ve ekzersiz güçlüğü
Osteoartrit
Bel ağrısı

Cilt ve yumuşak doku:
Selülit
İntertrigo
Karbonküller

Solunum sistemi:
Dispne ve kesiklik
Obstrüktif uyku apnesi
Hipovantilasyon sendromu

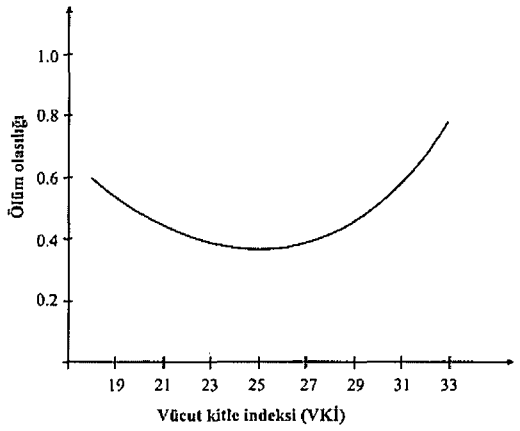
Gastrointestinal sistem:
Gastroözofageal refluks hastalığı
Karaciğer yağlanması (steatozu)
Alkolle-ilişkisiz steatohepatit
Kolelitiyaz (safra taşı)
Kolon kanseri
Herniler

Jenitoüriner sistem:
Üriner stres inkontinansı
Hipogonadizm
Meme ve endometriyum kanseri
Prostat kanseri

Psikososyal durumlar:
İş görmede zorluk, yetiyitimi
Olanaklardan yararlanma şansının azalması, ayırt edilme ("segregantion")
Depresyon

Nörolojik durumlar:
İnme
Meraljia parestetika
İdiyopatik intrakranyel hipertansiyon

1. Kushner ve Weinsier, 2000'den değiştirilerek alınmıştır.



Şekil 67.1. Elli yaşında 30 yıllık izlemeye alınan beyaz ırktan erkeklerde VKİ ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında öngörülen ilişkinin yaklaşık grafiği (Allison ve Saunders, 2000'den yararlanarak çizilmiştir).

Ölçüm sırtta skapula altındaki bölgede veya karında subkostal bölgede de yapılabilir. **Bel/kalça çevresi oranı,** belin çevresinin göbekten gececek şekilde mezura ile ölçülmesi suretiyle bulunan ölçümü, kalça çevresini en geniş yerinden ölçerek bulunan değere bölmek suretiyle hesaplanır. Bu oranın erkekler için 0.95'ten ve kadınlar için 0.80'ten yukarı olması riskli şişmanlığı gösterir.

Obezitenin yol açtığı veya ağırlaştırdığı klinik durumlar ve mortalite ile ilişkisi

Obeziteye sıklıkla eşlik eden durumlar Tablo 67.1'de gösterilmiştir. Obezite ile bu durumlar arasında nedensel ilişki olduğunu söylemek çoğu durumda mümkün değildir. Ancak bir kişide obezitenin bulunması bu durumlara yatkınlık yaratır, meydana gelme riskini artırır ve meydana geldiğinde ağırlaşmasına yol açar; ayrıca, obezite tedavi edilmezse bu durumların tedavisi zorlaşır.

Obezitenin ölçüsü olan VKİ ile ölüm olasılığı arasında **U–şeklinde bir ilişki** vardır. Yüzbinlerce özneye dayanan çok sayıda incelemenin bulgularını birleştiren bir metaanaliz çalışmasında 50 yaşındaki beyaz ırktan erkeklerde otuz yıllık izleme sonuna kadar gözlemlenen ölüm olasılığının öznelerin başlangıçtaki VKİ değerlerine göre grafiği Şekil 67.1'dekine benzer bulunmuştur (Allison ve Saunders, 2000). Ölüm olasılığının en düşük olduğu, U harfinin çukur kısmına uyan VKİ, yaklaşık 23 ile 27 arasıdır. Bu sınırların altında ve üstünde mortalite olasılığı sınırlardan uzaklaştıkça artar.

Yukarıda sözü edilen mortalite **tüm nedenlere bağlı mortalitedir. Koroner hastalığı** riskinin, bir kimsenin VKİ 25'ten yukarı ise iki kat, 29 veya daha yukarı ise 4 kat arttığı bildirilmiştir. **Tip 2 diyabete** tutulma riski VKİ'si 35'ten yukarıda olanlarda normal olanlara göre 40 kez artar. Ağırlık taşıyan ekstremitelerde osteoartrit meydana gelmesi riski, VKİ 2 puan düşürülürse yaklaşık %50 azalır. Postmenopozal kadınlarda vücut ağırlığının %10 artmasının **meme kanseri** oluşması riskini %30 artırdığı bulunmuştur. Premenopozal kadınlarda ise VKİ'nin yüksekliği, riski azaltır görünmektedir. **Endometriyum kanseri**ne tutulma riski, VKİ 30'dan yukarı olanlarda, normal olanlara göre 3 kez daha fazla bulunmuştur. Obezite, **kolon kanseri** riskini de önemli ölçüde artırır. Obezitenin diğer bir komplikasyonu cerrahi girişim ve anestezi sırasında ölüm riskini artırmasıdır.

Obezitede tedavi ilkeleri

Obezitenin giderilmesi veya azaltılması yukarıda sözü edilen riskleri ve mortaliteyi azaltır. **Tedavi:** (i) besin alımını kısıtlayarak ve enerji yoğunluğu (kalori/kitle oranı) düşük besinler (800-1500 kcal/gün düşük kalorili diyet) kullanarak **diyetle tedavi** şeklinde, (ii) **davranış tedavisi** yaklaşımıyla, (iii) **ilaçla** ve (iv) enerji tükemini artırmaya yönelik **ekzersiz programı** uygulanarak yapılır. VKİ'si 40'ın (hatta 35'in) üstünde olan morbid obezite olgularında mideyi daraltma, mide baypaslama ve barsak uzunluğunu azaltmaya yönelik **cerrahi girişim**le tedavi yapılabilir.

Konumuzu teşkil eden ilaçla tedavinin başlatılmasına karar verirken izlenen kılavuzlara göre farmakoterapi VKİ 30 kg/m^2 olanlar veya bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm ve üstü olanlarda risk faktörü aranmadan başlayabilir. Ek olarak ko-morbidite durumu bulunanlar ve hiperkolesterolemi, diyabet veya hipertansiyon gibi 'kiloyla ilişkili' hastalıklar için en az bir risk faktörü bulunduranlar için VKİ değerinin 27'nin üstünde olması ilaca başlanmasında yeterli kriterdir. VKİ'si 27 veya daha düşük olanlarda kilo düşürmek isteniyorsa bu, ilaç kullanılmadan diğer tedavi yöntemleri ile yapılmalıdır.

Ayrıca ilaçla tedaviyi başlatmak için **aşağıdaki durumların da bulunması** gerekir: (i) Kilo kaybı ile düzelme olasılığı bulunan, obezite dışında bir veya daha fazla sayıda patolojik durumun var olması (VKİ'si 30 kg/m^2 olanlarda risk faktörü aranmadan ilaçla tedavi indikedir), (ii) Hastanın ilaçla tedavi yanında diyet, ekzersiz ve davranış modifikasyonu (yaşam biçimini değiştirme gibi) şeklindeki temel tedavi yaklaşımlarını uygulamayı kabul etmesi, (iii) Bunlara ilave olarak, ilaca başlamadan önce diyet ve ekzersiz tedavisini ayarlamak için 2-4 haftalık bir denemeyi kabul etmesi veya başka bir görüşe göre, bunları en az üç ay süreyle uygulayarak kilo düşürmeye ciddi olarak giriştiğinin ve bunun yeterli olmadığının gözlemlenmiş olması (bu son koşulun geçerli olması kaydıyla VKİ 25 ile 27 arasında olanlarda da gerekiyorsa ilaç uygulanmasını uygun görenler vardır). Hiçbir zaman, sayılan ilaç-dışı önlemler önceden denenmeden ve onlarla birlikte olmaksızın **tek başına ilaçla tedavi yapılmamalıdır,** çünkü farmakolojik tedavi ancak diyet ve yaşam tarzı değişikliğiyle birlikte uygulandığında rasyoneldir. Kullanılan ajanların tümünün etkililiği hastanın besinsel ve yaşamsal değişikliklere uyuncuna bağlıdır. Farmakolojik tedavi obeziteyi tedavi etmez, ilaç kesildiğinde tekrar kilo alınması söz konusudur. Kullanılacak ilaç hasta bireye uygun seçilmeli, ilaç kullanımının getirebileceği riskler önceden tahmin edilmelidir ve tedavi hasta için güvenli ve etkili ise devam etmelidir.

Tedavi programının, hastanın vücut ağırlığını periyodik olarak ölçerek ve **belirli zaman noktalarındaki kilo kaybı hedeflerine** (örneğin ilk 12 hafta içinde başlangıçtaki vücut ağırlığının %5'inden ve 6 ayda %10'undan fazla kilo kaybı gibi) ulaşıldığını görerek yakından izlenmesi gerekir. Orlistat sabit dozda verilir. **Tiroid hormonu** alınmasının, hipotiroidizmli hastalar dışında obezite tedavisin-

de yeri yoktur. **Metilselüloz** gibi mide-barsak kanalında su çekerek kitle oluşturan bir maddenin tokluk duyumsamaya yol açtığı ileri sürülmüşse de obezite tedavisinde etkililiği yeterli bulunmamıştır.

Kadınlarda ilaçla tedavi uygularken **gebe olup olmadığı** veya **gebe kalmak isteyip istemediği** araştırılır. Gebe olanlarda veya gebe kalmayı düşünenlerde ilaçla tedavi gebelikten sonraya ertelenir.

İlaçla tedavide 6-12 aylık bir uygulama ile vücut ağırlığı genellikle %10'dan fazla düşürülemez. VKİ veya şişmanlıkla ilgili diğer ölçümler **hedef noktaya** düşürüldükten sonra, tedavi programı, vücut ağırlığının **düşürülen düzeyde idamesini** sağlamak üzere yeniden ayarlanır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **KAFEİN MÜSTAHZARLARI1:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
2. **ALMİTRİN DİMEZİLAT MÜSTAHZARLARI:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
3. **DOKSAPRAM HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
4. **PENTİLENTETRAZOL MÜSTAHZARLARI:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
5. **NİKETAMİD MÜSTAHZARLARI:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
6. **AMFETAMİNLER:**
   - Türkiye'de ve diğer bazı ülkelerde, kötüye kullanım potansiyellerinin yüksekliği nedeniyle yasaklanmışlardır.
7. **METİLFENİDAT MÜSTAHZARLARI**
   - Concerta Kontrollü Salım Tableti (Janssen-Cilag): 18 mg, 27 mg, 36 mg ve 54 mg metilfenidat hidroklorür, 30 tablet/kutu
   - Ritalin Tablet (Novartis): 10 mg metilfenidat hidroklorür, 30 tablet/kutu
8. **SİBUTRAMİN HİDROKLORÜR MÜSTAHZARLARI:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
9. **ORLİSTAT MÜSTAHZARLARI:**
   - Alli Sert (GlaxoSmithKlein): 60 mg orlistat, 42 ve 84 kapsül/kutu.
   - Xenical (Roche): 120 mg orlistat, 42 ve 84 kapsül/kutu

68. Konu

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

S. Oğuz KAYAALP ve Turgay DALKARA

Epilepsi Hakkında Genel Bilgi • Antepileptik İlaçların Temel Etki Mekanizmaları • Antiepileptik İlaç Etkinliğinin Deneysel Olarak Değerlendirilmesi • Sınıflandırma • 1. Fenitoin ve Benzerleri • 2. Fenobarbital ve Türevleri • 3. Karbamazepin • Okskarbazepin • 4. Süksinimidler • Etosüksimid • 5. Sodyum Valproat • 6. Oksazolidindionlar • Trimetadion • 7. Antiepileptik Benzodiazepinler • 8. Yeni Antiepileptik İlaçlar • Gabapentin • Vigabatrin • Lamotrijin • Felbamat • 9. Diğer Antiepileptik İlaçlar, 1088 • Antiepileptik İlaçlarla ilgili Etkileşmeler • Antiepileptik İlaçların Klinik Farmakolojisinin Temel Kavramları • Antiepileptiklerin Kesilmesi Sorunu • Gebelikte Antiepileptik İlaç Kullanılması • Cerrahi Tedavi • Müstahzar Örnekleri •

EPİLEPSİ HAKKINDA GENEL BİLGİ

Epilepsi, paroksismal olarak başlayan, kısa süren ve genellikle kendiliğinden geçen, bazen bilinç kaybına neden olan **pozitif belirtilerin** (fokal ve / veya jeneralize kasılmalar ve halüsinasyonlar gibi) ya da **negatif belirtilerin** (çevreyle ilişkinin kesilmesi gibi) eşlik ettiği nöbetler şeklinde seyreden nörolojik bir hastalıktır. Nöbetler (iktus'lar) arasındaki dönemde yani interiktal dönemde epilepsili hasta görünüşe göre normaldir. Epilepsi nöbetlerine **tutarık** (seizure) adı verilir. Epilepsi tek bir hastalık değildir; aynı temele dayanan hastalıkların oluşturduğu bir hastalık grubudur. Çeşitli ülkelerin istatistiklerine göre epilepsi 100 ile 400 kişide bir görülür (% 0.25–1). Bazı Afrika ülkelerinde insidensi % 10 dolayındadır. Başlıca epilepsi tiplerinin toplam epilepsi olgularının yüzdesi olarak prevalansı A.B.D.'de 700'den fazla olguya dayanan bir incelemede araştırılmış ve sonuçları aşağıda gösterilmiştir (Goldensohn ve diğ., 1989):

1. Kısmi (parsiyel) epilepsiler	% 52
2. Jeneralize epilepsiler	
Tonik–klonik veya klonik tutarıklar	% 27
Absans tutarıkları	% 8
Myoklonik tutarıklar	% 8
Toplam jeneralize epilepsiler	% 43
3. Diğer tipler veya tiplendirilemiyenler	% 5

Epileptik nöbet karakteri, kişinin **yaşça olgunlaşmasına göre değişen şekiller** gösterir. Örneğin yenidoğanlarda konvülsif etkinlik, genellikle sadece tremor veya myoklonik spazmlar şeklinde gözükür. Tutarık kalıbı 2. ve 3. yaşlarda akinetik, basit myoklonik ve majör konvülsiyonlara dönüşür. 5–10 yaşlar arasında gözlenen **Absans nöbetleri** püberteden sonra kendiliğinden kaybolabilir; fakat bu çağda, olguların bir kısmında tutarıkların jeneralize **tonik–klonik (grand mal) nöbetlere** dönüştüğü bildirilmiştir. **Karmaşık kısmi tutarıklar** çoğunlukla erişkinlerde ortaya çıkar. Bir hastada, epileptik nöbetlerin bir tipinden ziyade iki tipinin bulunması, oldukça sık görülen bir durumdur.

Epilepsi tiplerinin uluslararası sınıflandırılması, tutarık deşarjlarının yaygınlığı ve bilinci bozup bozmamaları esasına göre yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre belirlenen epilepsi tipleri toplu halde Tablo 68.1'de gösterilmiştir. Böyle bir sınıflandırmanın antiepileptik ilaçların indikasyonlarını gruplandırma yönünden önemi fazla değildir. Şöyle ki: belirli bir antiepileptik ilacın etkili bulunduğu bir kaç epilepsi tipi bu sınıflandırmanın farklı gruplarına girmiş olabilir veya farklı ilaçlara yanıt veren iki tutarık türü bu sınıflandırmada aynı gruba konulmuş olabilir. Örneğin tonik–klonik tutarıklara karşı kullanılan ilaçlar genellikle absens tutarıklarını önlemezler; fakat söz konusu sınıflandırmada, sık görülen bu iki tutarık türü aynı gruba sokulmuşlardır.

Epilepside tutarık oluşmasını açıklayan temel bulgular ve nörofizyolojik teoriler : Epilepside görülen fokal veya jeneralize tutarıklar beyin korteksinde veya subkortikal yapılarda belirli bir bölgede veya korteksin genelinde **eksitabilitenin artmasına** bağlıdır. Epilepsili eşiğinin düşük olması ve düzgün tabakalı yapısının getirdiği kolaylık nedeniyle epilepsi patojenezine ilişkin nöron düzeyindeki incelemelerin önemli bir kısmı hipokampus üzerinde in vivo veya in vitro olarak yapılmıştır. Jeneralize tutarık türlerinde kortekste eksitabilite artmasının interiktal dönemde **EEG'ye yansıması,** dikenler (spayklar) ve diken–dalga kompleksi şeklindeki EEG segmentleridir. Dikenler, korteksin yüzeyel tabakalarında büyük bir nöron topluluğunda senkron olarak meydana gelen paroksismal deşarjları (herbir nöron düzeyindeki durum üzerinden söylemek gerekirse paroksismal depolarizasyon "shift"ini ve "burst" deşarjları) temsil eder. Yavaş dalgalar ise korteksin derin tabakalarındaki nöronlarda gelişen inhibitör postsinaptik potansiyelleri temsil eder. Fokal tutarıklarda korteksteki lezyonlu bölgenin cerrahi girişimle çıkarılması çoğunlukla tutarık oluşmasını (epileptojenez'i) ortadan kaldırır.

Primer jeneralize tutarıklarda korteksin şu veya bu bölgesinin çıkarılması epileptojenezi etkilemez. Jeneralize tutarıklarda, tutarığın başlatılmasından sorumlu subkortikal bir yapının bulunduğu ve tetiği bu yapının çektiği teori olarak ileri sürülmüştür. Bu hipotetik yapıya "sentrensefalon" adı verilmiştir. Bu teoriye göre eksitabilitesi artmış olan ve primer olarak paroksismal deşarjları oluşturan yapı subkortikal odaktır; başka bir deyişle subkortikal yapı bir **tempo tutucu** (pacemaker) görevi yapar. Diğer bir teoriye göre primer olay tüm korteks düzeyinde eksitabilite artmasıdır ve bu zemin üzerinde kortikal nöronlar talamus ve retiküler formasyondan gelen uyarılara aşırı yanıt verirler; buna epileptojenezin **kortiko–retiküler teorisi** denir. Bir üçüncü teoriye göre, tempo tutucu bir odak vardır; fakat bu, beyin korteksi içindedir ve zaman zaman yer değiştirebilir **(kortikal teori).**

İdiyopatik epilepsi dışındaki bazı durumlarda yüksek frekanslı düzensiz deşarjları başlatan primer odağın varlığı somut olarak belirlenebilir. Lokal dolaşım bozuklukları, lokal metabolizma bozuklukları, travma, doğum travması, doğum sırasında oluşan anoksi, iltihabi bozukluklar, kafa-

TABLO 68.1
Epilepsi türlerinin uluslararası sınıflandırılması[1]

I. KISMİ TUTARIKLAR: Bunlara lokal başlayan tutarıklar adı da verilir.
- **A. BASİT KISMİ TUTARIKLAR (Basit semptomatoloji gösteren ve bilinç bozulmasına neden olmayan kısmi tutarıklar)**
  1. Motor belirtiler gösterenler (Jaksoniyen tutarıklar bu gruptandır)
  2. Somatoduyusal veya özel-duyusal belirtiler gösterenler
  3. Otonom sinir sistemine ilişkin belirti gösterenler
  4. Psişik semptomlar gösterenler
- **B. KARMAŞIK (KOMPLEKS) KISMİ TUTARIKLAR (Karmaşık semptomatoloji gösteren ve bilincin bozulmasına neden olan kısmi tutarıklar, bunlara eskiden temporal lob tutarıkları veya psikomotor tutarıklar adı verilirdi).**
  1. Basit kısmi tutarıklar şeklinde başlayan ve sonra bilinç bozulmasına yol açanlar
  2. Başlangıçtan itibaren bilinç bozukluğu olanlar
     a) Sadece bilinç bozukluğu gösterenler
     b) İlave olarak otomatizmalar gösterenler
- **C. SEKONDER OLARAK JENERALİZE OLAN KISMİ TUTARIKLAR**

a) Basit kısmi tutarıklara sekonder olanlar
b) Kompleks kısmi tutarıklara sekonder olanlar

II. JENERALİZE TUTARIKLAR (Bilateral olarak simetriktirler ve lokal başlangıç göstermezler).
- **A. 1. Absans (kesinti) tutarıkları (eski adıyla petit mal)**
  2. Atipik absans tutarıkları (Lennox-Gastaut sendromu dahil)
- **B. Myoklonik tutarıklar**
- **C. Klonik tutarıklar**
- **D. Tonik tutarıklar**
- **E. Tonik-klonik tutarıklar (eski adıyla grand mal)**
- **F. Atonik tutarıklar**

III. SINIFLANDIRILMAMIŞ EPİLEPTİK TUTARIKLAR (Veriler tam değil veya yetersiz)

1. International League Against Epilepsy'nin 1981'de yaptığı sınıflandırmadır, kısmen değiştirilmiştir. Tutarık sözcüğü ingilizcedeki "seizure"ın karşılığı olarak kullanılmıştır.

içi basıncı artıran beyin ödemi, beyin tümörü ve abse gibi etkenler primer odağın oluşmasına neden olabilirler. Primer odak nöbetler arasında da intermitent veya devamlı bir şekilde yüksek frekanslı deşarjlarına devam edebilir.

İdiyopatik olarak bulunan veya belirli bir olaya bağlı olarak oluşan odağın deşarjlarının fokal veya jeneralize tutarıkları başlatmak üzere korteksin bir kısmına veya tümüne yayılabilmesi için, bilinen ve bilinmeyen bazı faktörlerin yardım veya teşvik etmesi gerektiğine genellikle inanılmaktadır. Bilinen teşvik edici faktörler arasında aşırı fiziksel ve mental aktivite, yorgunluk, emosyonel stres, uykuuyanıklık ritmi, kanın şeker ve elektrolit düzeyi ile pH'sinin değişmesi sayılabilir.

İnsanda epileptojenezin bir modeli olarak "kindling"*: Sıçanlar, diğer bazı memeliler ve memeliler dışındaki bazı türler dahil deney hayvanlarında, **limbik sistem** yapılarına (özellikle amigdala'ya) yerleştirilen bir elektrodla 1 msan süreli ve 60 Hertz frekanslı bifazik stimuluslardan oluşan 1 saniyelik diziler (train) ile periyodik olarak (20–30 dakikada birden 7 günde bire kadar değişen bir sıklıkta) **subkonvulsif şiddette** elektriksel stimülasyon yapılması, zamanla sadece 1 veya 2 stimulusla ve bazen de spontan olarak konvülsiyon oluşmasına yol açar. Periyodik olarak beynin belirli bir bölgesine uygulanan ve başlangıçta semptomatik konvülsiyon yapmayan (fakat lokal elektriksel art-deşarjlara neden olan) zayıf stimülasyonun, zamanla, gittikçe şiddetlenen (progresif) klonus ve nihayet semptomatik tutarık oluşturmasına **"kindling"** olayı denilir. Kindling oluştuktan sonra periyodik stimülasyon kesilse bile, sözkonusu durum aylarca devam eder; bu nedenle, beyinde meydana gelen değişikliğin kalıcı (permanent) olduğu söylenebilir. Kindling'e bağlı tutarıkların **davranışsal (behevyoral) kalıbı**, insanda sekonder olarak jeneralize tonik-klonik tutarıklara yol açan **karmaşık (kompleks) kısmi tutarıklara** (temporal lob tutarıklarına) benzer. Her iki durumda da amigdala ve hipokampustan kaydedilen EEG anormallikleri benzer şekildedir, interiktal dikenler (spayklar) vardır ve belirli antikonvülsan ilaçlara genellikle benzer yanıt verirler.

Söz konusu temporal epilepsi hastalarında, beyinde Ammon boynuzunda bulunduğu gösterilen skleroz odağı, kindling'e yol açan doğal stimulus kaynağını oluşturabilir. Sıçanlarda Ammon boynuzuna kainik asid injekte edilerek nöron tahribi ve buna bağlı skleroz oluşturulması, elektriksel stimülasyonla oluşturulana uyan bir latent süreden sonra kindling'e neden olur.

Kindling olayının, **nöronların plastisiteleri** nedeniyle meydana gelen düzenleme sonucu lokal dar bir alanda ya da substantia nigra'yı ve diğer bazı yapıları içine alacak şekilde geniş bir alanda içinden devamlı impuls dolanımı (reverberation) olan bir durumun oluşmasına bağlı olduğu varsayım olarak ileri sürülmüştür. Böyle bir durumun, ek-

* İngilizce bir deyimdir ve yazıldığı gibi okunur.

sitatör sinapslarda **uzun süreli potansiyalizasyon** (LTP, long-term potentiation) gelişmesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Kindling olayının insanda epileptojeneze katkısının olduğuna inanılmakta ve bu olayın incelenmesi ile epilepsi oluşumunun aydınlatılması üzerinde halen yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Sadece elektriksel stimülasyonla değil, kimyasal etkenlerle de kindling yapılabilir. Bunun için pentilentetrazol, kokain, lidokain, karbakol, penisilin ve diğer bazı konvülsiyon-yapıcı ilaçların subkonvülsif dozlarını, sistemik olarak veya beynin belirli yerlerine periyodik olarak lokal uygulamak gerekir.

Epileptojenez'de eksitabilite artmasının temeli: Beyindeki nöronlarda eksitabilite düzeyi eksitatör ve inhibitör etkiler arasındaki dengeye bağlıdır. Eksitabilite artması, teorik olarak eksitatör etkinliğin artmasına veya inhibitör etkinliğin azalmasına yani **disinhibisyona** bağlıdır. Nöron düzeyinde eksitabilitenin ayarlanmasında temel olay, Na^+, Ca^{2+}, K^+ ve Cl^- iyonlarına karşı permeabilitenin (yani iyon konduktansının veya akımının) değiştirilmesidir. Nöron düzeyinde eksitasyon, membranın Na^+'a ve bazı nöronlarda (hipokampusun piramidal hücreleri gibi) Ca^{2+}'a permeabilitesinin artmasına bağlıdır. Nöron düzeyindeki inhibisyon klorür veya K^+'a permeabilitenin artması sonucu meydana gelir; sonuncu olayın **bir şekli** intraselüler Ca^{2+}'a bağımlı olan potasyum konduktansının artması yani bu tür potasyum kanalların açılmasıdır. Son yıllarda bazı ailesel epilepsi olgularının, voltaja-bağımlı potasyum kanallarında (KCNA1), M-akımını oluşturan potasyum kanallarının alt-birimlerinde (KCNQ2, KCNQ3) ya da voltaja-bağımlı sodyum kanalı alt-birimlerinde (SCNA1, SCNA1B) meydana gelmiş mutasyonlara bağlı olduğu gösterilmiştir.

Çeşitli nöromediyatör sistemleri esas olarak, nöromediyatör reseptörünün pre-veya postsinaptik membranda kenetlendiği iyon kanallarının konduktansını (veya daha somut bir deyimle kanalların açıklığını veya açılıp kapanma frekansını) değiştirmek suretiyle eksitabiliteyi değiştirirler. Eksitabilitenin ayarlanmasında önemli rol oynayan **üç nöromodülatör sistem**, GABAerjik ve adenozinerjik inhibitör sistemler ve glutamerjik eksitatör sistemdir. Dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik, kolinerjik ve enkefalinerjik sistemlerin de beynin çeşitli bölgelerinde eksitabilitenin düzeyinin ayarlanmasına katkılarının olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir; bu sistemler sözkonusu etkilerini kısmen, yukarıdaki üç sistemle etkileşmek suretiyle yaparlar. Ancak epilepsinin çeşitli türlerinde belirli bir nöromediyatör sisteminin bozukluğu halen gösterilememiştir. Fakat bazı ailesel epilepsilerde $GABA_A$ reseptörü (GABRG2) ve nöronal nikotinik asetilkolin reseptörü (CHRNA4, CHRNB2) alt-birimlerinde mutasyonlar ve bunların hastalıkla ilişkisi gösterilebilmiştir.

Antiepileptik ilaçların temel etki mekanizmaları

Epilepsinin çeşitli türlerinin patojenezi hakkındaki bilgilerin halen yeterli olmaması ve bunların altında yatan temel bozuklukların açıkça henüz ortaya konulamaması, antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarının belirlenmesinde önemli bir engel yaratır. İn vivo ve özellikle in vitro sistemlerde yapılan çeşitli incelemeler, bu ilaçların klinik antiepileptik etkinlikleri ile ilgili olabilecek bazı elementer etkilerinin aydınlatılmasına yol açmıştır. Ancak bu incelemelerin bazılarının terapötik konsantrasyon düzeyinin üstündeki yüksek konsantrasyonlarda yapılması veya belirli bir etkinin ortaya çıkması için ilacın aşırı konsantrasyonlarda verilmesinin gerekmesi, bu tür elementer etkilerin antiepileptik etki mekanizmasına katkısı yönünden önemlerini azaltır. Söz konusu ilaçların antiepileptik etkinliğinde rol oynayabilecek **temel etkilerin başlıcaları** aşağıda belirtilmiştir.

(i) Fenitoin ve benzeri "anti-maksimal elektroşok etkili" ilaçlar, nöron depolarizasyonunda önemli rol oynayan **Na^+ ve Ca^{2+} influksunu azaltırlar.** Böylece, lokal anesteziklerin veya kalsiyum kanal blokörlerinin yaptığına benzer şekilde, nöron ve diğer eksitabl hücrelerin membranını stabilize ederler. Bu tür ilaçlar, epileptojenik odaktakiler gibi yüksek frekanslı deşarj yapan nöronları, daha fazla inhibe ederler (bkz. 40, 41. ve 56. Konular). Presinaptik kalsiyum influksunun inhibe edilmesi çeşitli nöromediyatörlerin salıverilmesini azaltır. Flunarizin, verapamil ve diğer bazı kalsiyum Ca^{2+} kanal blokörlerinin deneysel epilepsi modellerinde etkili oldukları saptanmıştır; ancak bu ilaçların beyin nöronlarının membranındaki P,N ve Q tipi hızlı kalsiyum kanallarına afiniteleri fazla olmadığından etkilerinin başka mekanizmalara bağlı olması olasıdır. Valproik asidin ise Na+ konduktansı üzerinde pek etkili olmadığı bulunmuştur.

(ii) Potasyum efluks'unun (dışarı çıkışının) **artırılması,** hiperpolarizasyona yol açan bir olaydır. Valproik asidin yüksek dozda bu şekilde bir etki oluşturduğu ve bunun, diğer etkiler yanında, antiepileptik etkinliğe katkısının olacağı ileri sürülmüştür. Nöronlarda hücre içindeki kalsiyum bağlanmasının azaltılması sonucu sitoplazmadaki serbest Ca^{2+} düzeyinin yükselmesi, K^+ konduktansını artırarak hiperpolarizasyon yapabilir ve eksitabiliteyi azaltabilir.

(iii) $GABA_A$/benzodiazepin reseptör kompleksinin aktive edilmesi ve klorür konduktansının artırılması, önemli bir mekanizma olarak görünmektedir. Antiepileptik ilaçların birçoğu terapötik konsantrasyonda veya daha yüksek konsantrasyonda, içindeki klorür kanalının açılmasını sağlayan bu kompleksi aktive ederek nöronlarda hiperpolarizasyona (inhibisyona) neden olurlar (bkz. 59. Konu). Bazı ilaçlar (benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi), kompleks üzerindeki reseptörlerine bağlanarak, onu aktive ederler. Diğer bazı ilaçlar GABAerjik aşırımı başka yollardan güçlendirerek etki yaparlar. Bu, GABA biyosentezinin ve salıverilmesinin artırılması, GABA yıkımını azaltılması veya GABA geri-alımının (uptake'inin) azaltılması suretiyle ya da diğer bazı şekillerde yapılır (bkz. 54. Konu). Başta benzodiazepinler, barbitüratlar ve valproik asid olmak üzere, etosuksimid, trimetadion ve fenitoin gibi ilaçlar, derecesi ilaca göre değişmek üzere, GABAerjik aşırımı güçlendirirler. Progabid $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörlerinin agonistidir ve kan-beyin engelini geçer, deneysel epilepsi modellerinde ve insandaki bazı epilepsi türlerinde etkili olduğu bulunmuştur. Sinapslarda GABA'yı yıkan

GABA–T enziminin (bkz. 54. ve 59. Konu) inhibitörü, vigabatrin ve GABA geri-alım inhibitörü THPO maddeleri de antiepileptik etkinlik gösterir. Vigabatrin Türkiyede antiepileptik ilaç olarak pazarlanmıştır. Karbamazepin'in GABAerjik sistemle etkileşmediği ve onun antiepileptik etkinliğinde bu sistemin rolünün olmadığı sanılmaktadır. Etosüksimid ve valproik asid yüksek konsantrasyonda GABA–T'yi inhibe eder. Öte yandan, **GABAerjik sistemin blokajı**, pikrotoksin, pentilentetrazol, bikukulin, tetanus toksini ve izoniazid gibi ilaçların konvülsan etkilerinin mekanizmasında rol oynar.

(iv) Adenozinerjik nöromodülatör sistemin aktivasyonu da antiepileptik etkinliğe katkısı olabilecek bir olaydır. SSS'de oldukça yaygın inhibitör etkinlik gösteren bu sistemin fizyolojik önemine 54. konuda değinilmiştir. Karbamazepin'in bu sistemle etkileştiği ve bu etkileşmenin onun antiepileptik etkinliğine katkısının olabileceği ileri sürülmüştür. Adenozin, odiyojenik tutarıkları ve pentilentetrazol, pikrotoksin, kainik asid ve merkaptopropionik asidle oluşturulan deneysel tutarıkları önleyebilir. Kafein ve teofilin ise, adenozin reseptörlerini bloke ederek yüksek dozda konvülsiyon yaparlar (bkz. 67. Konu).

(v) Eksitatör amino asidlerle (EAA'larla) etkileşme: Glutamerjik sinapslarda aşırımın inhibe edilmesi antikonvülsan etkinliğe yol açar. Dizosilpin (MK–801) ve diğer glutamat NMDA reseptör blokörlerinin (bkz. 54. Konu) güçlü antikonvülsan etkinlik gösterdikleri bulunmuştur. Fenitoin, fenobarbital ve adenozin, glutamerjik etkinliği antagonize ederler. Lamotrijin, EAA'ların salıverilmesini inhibe eder; felbamat, NMDA reseptörlerinin etkinliğini azaltır; magnezyum sülfat da NMDA reseptörlerini bloke eder ve antikonvülsan olarak kullanılır.

(vi) Diğer nöromediyatör sistemleriyle etkileşme: Daha önce belirtildiği gibi dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik, kolinerjik ve enkefalinerjik sistemlerin beyinin eksitabilite düzeyi ile ilişkileri vardır. Ancak, halen kullanılan ilaçlar arasında bu sistemlerle özgül olarak etkileşerek antiepileptik etkinlik gösteren bir ilaç yoktur. Bu sistemlerle özgül olarak etkileşme, bazı ilaçların konvülsiyon yapıcı yan tesirlerinde rol oynayabilir.

(vii) Diğer etkiler: Fenitoin beyinden hazırlanan sinaptozomlarda **Na^+, K^+–ATPazı** stimüle eder. Bu durum, nöron ve diğer eksitabl hücrelerin membranındaki sodyum pompasını teşkil eden bu enzimle yapılan Na^+/K^+ değiştokuşunun elektrojenik özeliği (bkz. 42. Konu) nedeniyle, hücreleri hiperpolarize eder; ayrıca hücre içi serbest Na^+ düzeyini düşürdüğü için Ca^{2+} influksunu azaltır. Kimyasal bakımdan dallanmış bir yağ asidi olan valproik asid, doğal yağ asidlerinin β–oksidasyonunu inhibe ederek kanda keton cisimlerinin düzeyini yükseltir ve asidoz yapar (ketoasidotik etki). Keton cisimleri nöronlar tarafından glikojen yapımında kullanılır ve nöronda glikojen düzeyinin artması eksitabiliteyi düşürür.

Antiepileptik ilaç etkinliğinin deneysel olarak değerlendirilmesi

İlaçların veya ilaç olarak geliştirilen maddelerin insanda antiepileptik etkinliklerinin bulunup bulunmadığını ve hangi epilepsi türlerinde etkili olabileceğini öngörmeye yarayan ve deney hayvanlarında yapılan çeşitli testler veya epilepsi modelleri vardır.

İlacın jeneralize tonik–klonik tutarıklara karşı etkinliğini öngörmeye yarayan testler:

1. Kafaya maksimal elektroşok uygulanması. Fareler ve bazen sıçanlarda dış kulağa veya kornea üzerine konulan bir çift elektrod aracılığı ile belli bir maksimum şiddette (genellikle eşik akım şiddetinin 5–10 katı şiddette) alternatif veya kesintili doğru akım uygulanarak elektriksel stimülasyon yapılır **(maksimal elektroşok, MES).** Bu şekilde stimülasyon arka ekstremitelerde, 1–2 saniye süren fleksiyondan sonra 10–15 saniye kadar devam eden tonik ekstansiyona neden olur, bunu klonik kasılmalar ve diğer belirtiler izler. Bazı hayvanlar tonik dönemde asfiksi nedeniyle ölebilirler. İlacın etkisi, başlangıçtaki fleksiyon süresini uzatması veya tonik ekstansiyonun süresini kısaltması ya da onu önlemesi üzerinden değerlendirilir. Ayrıca tonik ekstansiyonun latent periyodundaki uzama üzerinden de değerlendirme yapılabilir.

2. Pentilentetrazol şoku. Konvülsiyon yapıcı bir ilaç olan pentilentetrazol, deney hayvanlarında başlangıçta tonik tipte ve sonra klonik tipte kasılmalar oluşturur. Farelere ciltaltından sabit bir dozda (100 mg/kg) pentilentetrazol verilerek konvülsiyon oluşturulur ya da bu ilaç i.v. infüzyonla verilerek minimal konvülsiyon yapan eşik dozu saptanır. Denenen ilacın etkinliği, pentilentetrazol'un eşik dozunu yükseltmesi ya da sabit dozda verilen pentilentetrazol'a bağlı tonik ve klonik kasılmaları önlemesi üzerinden değerlendirilir.

Pentilentetrazol yerine jeneralize konvülsif dozda striknin, pikrotoksin, bikukulin, konvülsan barbitüratlar, GABA sentez inhibitörleri, benzodiazepin ters agonistleri (Ro 19–4603 gibi) ve aminofilin de injekte edilebilir. Diğer bir yöntem, uçucu bir sıvı olan flurotil'in deney hayvanlarına inhale ettirilmesidir.

Bu gruptaki odiyojenik tutarığın önlenmesi testine, absens tipi jeneralize tutarıkları önlemeyi öngörmeye yarayan testlere, sekonder olarak jeneralize olan tutarıklara, parsiyel tutarıklara ve kompleks semptomatoloji gösteren **parsiyel tutarıklara karşı etkinliği öngörmeye yarayan testlere** Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2032–33).

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Sınıflandırma: Antiepileptik ilaçlar kimyasal yapılarına göre aşağıdaki gruplara ayrılırlar.

Bu ilaçlardan 1., 2., 3. ve 7. gruplardakiler, genellikle kısmi tutarıklara ve/veya jeneralize tutarıklardan sadece jeneralize tonik–klonik tutarıklara (grand mal'a) karşı etkilidirler. 4., 5. ve 6. gruptaki ilaçlar ise genellikle jeneralize tutarıklara karşı etkilidirler. 8. gruptaki ilaçlar diğer ilaçlara dirençli, sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan kısmi tutarıklara karşı kullanılır. Bu ilaçların çeşitli epilepsi türlerinde tercih sıraları Tablo 68.2'de gösterilmiştir.

1. FENİTOİN VE BENZERLERİ

Fenitoin (difenilhidantion) belirgin derecede sedasyon yapmaksızın antiepileptik etki oluşturan oldukça selektif bir ilaçtır. Sodyum tuzu (**sodyum fenitoin**) ilaç olarak kullanılır. Okul çağındaki çocuklarda ve erişkinliklerde jene-

ralize epilepsinin konvülsif tutarıklarının ve sekonder olarak jeneralize olsun veya olmasın bütün kısmi epilepsilerin profilaktik tedavisinde kullanılır. Absansa etkisizdir. Status epileptikus tedavisinde i.v. infüzyonla kullanılabilir.

Antiepileptik etkisinin selektif olmasına karşın, nöron düzeyindeki etkisi selektiflik göstermez., SSS'deki ve periferdeki bütün nöronlarda membran stabilizasyonu yapar, böylece stimülasyon eşiğini yükseltir, refrakter periyodu uzatır, sinaptik aşırımı inhibe eder ve posttetanik potansiyalizasyonu güçlü bir şekilde deprese eder. Bu nöronal temel etkilerinden dolayı, deşarjların primer odaktan SSS'nin normal bölgelerine yayılmasını inhibe etmek suretiyle epileptik tutarıkların oluşmasını önlediği kabul edilmektedir. Myokard membranı üzerinde de stabilizan etkisi vardır (bkz. 41. Konu).

Mide–barsak kanalından absorpsiyon hızı görece yavaştır ve kişiler arasında fazla farklılık gösterir. Ağız yolundan alındıktan 8 saat sonra plazmadaki konsantrasyonu doruğa erişir. Alınan dozun yarıdan fazlası, karaciğerin mikrozomal enzimleri tarafından para–hidroksilasyonla inaktive edilir. Absorpsiyon hızı gibi, karaciğerin fenitoini bu şekilde inaktive etme hızı ve kapasitesi de kişiler arasında önemli farklar gösterir. Nadir görülen bir genetik bozukluğu olan kişilerde bu dönüşümü yapan enzim çok yetersizdir ve bu kişiler fenitoine dayanıksızdırlar. Para–hidroksilli metabolit glüküronik asidle birleştirilmek suretiyle böbreklerden idrara ve kısmen de karaciğerden safraya itrah edilir. Fenitoin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Beyinde kortekste, beyaz cevherden daha fazla toplanır. Eliminasyon yarılanma ömrü, metabolizma hızındaki bireysel değişkenlik nedeniyle 7–42 saat arasında değişir, ortalama olarak 24 saat (çocuklarda 20 saat)tir. Eliminasyonu non–lineer (doza-bağımlı) kinetik gösterir. Tedaviye başladıktan sonra plazmadaki konsantrasyonu geç olarak (yaklaşık bir haftada) platoya erişir. Başlangıçta 1 g'lık yükleme dozu verilirse plato konsantrasyona 72 saatte erişebilir. Etki süresinin uzunluğu ve belirgin sedatif etki yapmaması nedeniyle günlük dozu genellikle bir kezde verilir; istenirse iki kezde de verilebilir. Sodyum tuzu şeklinde kullanıldığından ve bu şekli fazla kalevi olduğundan mideyi fazla tahriş eder; onun için yemekten sonra alınması gerekir. Bu tahriş edici etki nedeniyle, özellikle günlük doz yüksek olduğunda, tek doz halinde verilmesi bazı kimselerde sakıncalı olabilir.

Antiepileptik etkinlik gösterebilmesi için, plazmadaki konsantrasyonunun 10 mikrogram/ml'nin üstünde olması gerekir. Absorpsiyon ve metabolizmasındaki değişkenlik ve kapsüllerindeki katkı maddelerinin türüne göre biyoyararlanımının değişmesi, bu ilaç ile tedavi sırasında hastanın plazmadaki ilaç konsantrasyonunun izlenmesini gerektirir. Kullanılan dozun yeterli olup olmadığı, klinik olarak nöbet sıklığının izlenmesinin yanı sıra ilacın plazmadaki konsantrasyonun belirlenmesine göre de değerlendirilebilinir. Epilepside nöbetlerin seyrekliği nedeniyle, kullanılan dozun yeterli olup olmadığı nöbetleri önleme derecesine bakarak pek saptanamaz; bu amaçla **ilacın plazmadaki konsantrasyonuna** göre değerlendirme yapılması bu hastalıkta önem kazanır. Aynı durum diğer antiepileptikler için de geçerlidir. Plazmadaki konsantrasyonun ölçümü yapılamıyorsa ilacın başarısızlığının mutlaka yanlış ilaç seçimine bağlanması doğru olmaz; ilacın dozunun hastanın gereksinmesine göre ayarlanması, plazma ilaç konsantrasyonu ölçümü yapılamaması nedeniyle mümkün olmayabilir ve bu durum tedavinin başarısız kalmasının nedenini oluşturabilir.

Plazmadaki ilaç konsantrasyonu 8 mikrogram/ml'nin üstüne çıktığında nistagmus gelişebilir; eğer konsantrasyon 20 mikrogram/ml'nin üstünde ise bu yan etki çok sık görülür. Konsantrasyon yaklaşık olarak 30 mikrogram/ml'ye eriştiğinde ataksi ve dizartri belirir, 40 mikrogram/ml'nin üzerinde ise mental bozukluklar ortaya çıkar.

Fenitoin tedavisinin **jeneralize tonik–klonik tutarık** olgularının yaklaşık % 60'ında tutarıkları tamamiyle önlediği, % 20'sinde sıklık ve şiddetini azalttığı ve geri kalanlarda etkisiz olduğu, bu nedenle başka bir ilaç kullanılması gerektiği bildirilmiştir. **Kompleks kısmi tutarıklarda, fokal serebral epilepsilerde** ve **ikincil olarak jeneralize olan tutarıklarda** da kullanılır. Hastada jeneralize tonik–klonik nöbet ile birlikte absans de varsa tek başına fenitoin verilmesi absans tutarıklarının sıklaşmasına neden olur. Böyle bir durumda tek başına fenitoin ile tedavi yapılması kontrindikedir. Fenitoin, **trigeminus nevralijisinde** ağrıyı geçirebilir. Kalpteki **ritm bozukluklarında** kullanılışına 41. Konuda değinilmiştir.

Epilepsi tedavisinde ağızdan günde 300–600 mg dozunda verilir. Çocuklarda günlük doz 5–8 mg/kg'dır. Optimal terapötik serum konsantrasyonu 10–20 mikrogram/ml'dir. Status epileptikus olgularında erişkinlerde 15-20 mg/kg dozunda iv. yoldan yavaş enjekte edilerek kullanılır (bkz. sayfa 899). Ampul içeriğinin 10 mg/ml'ye dilüe edilmesi ve kristalizasyona bağlı partikülleri yakalamak için filtre içinden i.v. injeksiyon yapılması tavsiye edilir. Solüsyonun damar dışına kaçması (ekstravasyonu) dokuyu zedeler. Parenteral verilişi sadece i.v. yoldan yapılır. İntravenöz veriliş sırasında kalpte depresyon yapabilir, yavaş injekte edilmelidir. İnjeksiyon, kan basıncı ve EKG kontrolu altında yapılmalıdır. 24 saat içinde aynı dozda 1 kez daha verilir. Fenitoin, i.m. injekte edilirse absorpsiyonu çok yavaş ve değişken olur; bu yoldan tavsiye edilmez.

Sodyum fosfenitoin: Fenitoin'in ön-ilaç şeklidir. Sadece status epileptikus veya beyin cerrahisi girişimleri ya da kafa travması gibi fenitoinin intravenöz verilmesi gereken durumlarda kullanılır. İnjeksiyon yerinde daha az reaksiyon yaptığı için daha hızlı injekte edilebilir. Status epileptikustaki dozlamı ileride belirtilmiştir. Reçetede sodyum fosfenitoinin dozunun fenitoin sodyum eşdeğeri (FE/PE) olarak belirtilmesi tavsiye edilmektedir; 1.5 mg sodyum fosfenitoin, 1 mg fenitoin sodyuma eşdeğerdir.

Fenitoin'in başlıca yan tesirleri aşağıda açıklanmıştır:

(i) Nörolojik belirtiler: En sık görülen fonksiyonel yan tesirleri oluştururlar. Bunların çoğu, ilacın yüksek dozda vestibüloserebeller sistemde disinhibisyon yapmasına bağlıdır. En erken gelişen nörolojik belirti nistagmustur ve özellikle göz dışa bakarken belirir. Daha yüksek dozda, ataksi, dizartri ve diğer diskinezi belirtileri ortaya çıkar. Bu ana belirtilerle birlikte uykusuzluk hali, sinirlilik ve tremorlar da belirebilir. Plazma konsantrasyonu 40 mikrogram/ml'nin üstünde ise deliryum ve koma oluşabilir. Deney hayvanlarına yüksek dozda verildiğinde deserebrasyon rijiditesi yapar. Uzun süre ve yüksek dozda verilmesi-

nin belleği, zihinsel konsantrasyonu, mental ve motor işlemlerin hızını bozduğu, tartışmalı olmakla beraber, genellikle kabul edilmektedir. Uzun süre kullanılışı olguların % 10–20'sinde duyusal ögesi egemen hafif polinöropati yapabilir.

(ii) Gingiva hipertrofisi: Fenitoin alanlarda yaklaşık % 30 oranında görülen bir histolojik bozukluktur. Genellikle uygulamanın ilk 6 ayında ortaya çıkar. Çocuklarda, erişkinlerdekinden daha sık görülür. Gingivanın bağ dokusunda kolajen metabolizmasının bozulmasına bağlıdır; diş eti kanamasına neden olabilir. Başlangıçta C vitamini eksikliğine bağlı olduğu sanılmış, fakat daha sonra böyle bir ilişki bulunmadığı anlaşılmıştır. Fenitoin değişmemiş şekilde az miktarda tükrük bezlerinden salgılanır. Tedavi sırasında salyada devamlı olarak bulunuşu ve böylece diş etlerinin ilaca devamlı maruz kalışı ile hipertrofi arasında bir ilişki olduğu sanılmaktadır. Hipertrofi reversibl değildir; ilaç kesildikten sonra da kalır. Hastanın estetiğini bozmaktan ve arada sırada kanamaya neden olmaktan başka bir sorun yaratmaz. Cerrahi girişimle düzeltilebilir.

Bazı olgularda akciğerde de bağ dokusu hiperplazisi yaptığı ve akciğer fibrozisine neden olduğu bildirilmiştir.

(iii) Alerjik belirtiler: Genellikle morbiliform döküntüler şeklinde ve tedavinin ilk on günü içinde belirirler. Nadiren eksfoliyatif dermatit ya da Stevens–Johnson sendromuna dönüşebilirler. Döküntü oluştuğunda ilacın kesilmesi ve tedaviye başka bir ilaçla devam edilmesi tavsiye edilir. Alerjik belirtilerin görülme oranı bazı istatistiklerde % 10'a kadar çıkar. Bazen cilt döküntüsüne ilaç ateşi, lenfadenopati ve eozinofili eşlik eder. Diğer yerlerde de alerjik bozukluk yapabilir.

(iv) Hematolojik bozukluklar: Uzun süren fenitoin tedavisi, folik asid ütilizasyonunu artırdığı için, folik asid eksikliği belirtilerine neden olur. Makrositozis, kronik kullananların % 30–40'ında görülür. Hiperkrom makrositik anemiye neden olur; bu yan tesir genellikle en az beş yıldan beri ilaç almakta olan hastalarda görülür. Ütilizasyon artmasının nedeni, folik asidin vücutta fenitoini para–hidroksilasyona uğratan enzimin kofaktörü olması ve bundan dolayı ilacın folik aside olan gereksinmeyi artırmasıdır. Fenitoinin, bitkisel besinler içinde poliglutamat'lar şeklinde bulunan folik asidin absorpsiyona elverişli monoglutamat şekline dönüşümünü inhibe ederek, onun absorpsiyonunu azaltmasının da vitamin eksikliğine katkısı vardır. Aynı durum **fenobarbital ve primidon ile de** olur. Alerjik nitelikte kemik iliği depresyonu nadiren yapabilir.

Beyin ve BOS'ta folinik asid düzeyinin düşüklüğü daha önce belirtilen nörolojik belirtilerin bir kısmından sorumlu olabilir; eksiklik belirtilerinin önlenmesi için rutin olarak ilaçla birlikte ilave folik asid verilmesine çoğu kez gerek yoktur. Çünkü: (i) sözkonusu hematolojik bozukluklar fazla bir sorun teşkil etmez, (ii) fazla folik asid alınması ilacın para–hidroksillenme ile inaktivasyonunu artırır ve ilacın plazmadaki düzeyini düşürerek nöbetleri sıklaştırabilir, (iii) nadir de olsa epilepsili hastada pernisyöz anemi geliştiğinde folik asid bu hastalığın nörolojik komplikasyonu için zemin hazırlar (bkz. 94. Konu).

(v) D vitamini eksikliği: Uzun süre fenitoin ile tedavi gören çocuklarda raşitizm ve erişkinlerde osteomalasi gelişebilir. Bu yan tesirin mekanizması 11. Konuda açıklanmıştır. Önlenmesi için, fenitoin tedavisi uzun sürdüğü takdirde hastaya koruyucu olarak ilave D vitamini verilmelidir.

(vi) Mide bozukluğu: Fenitoin, fazla kalevi olan sodyum tuzu şeklinde kullanıldığından mideyi tahriş eder ve özellikle aç karna alındığında bulantı, kusma, epigastriyumda ağrı ve akut karın krizine neden olabilir.

(vii) Diğer yan tesirler: Uzun süren fenitoin tedavisi hirsutizm (kıllanma) yapar, böylece kızlarda ve kadınlarda estetik bakımdan istenmiyen bir durum yaratır. Serumun total serbest T4 düzeyini düşürür; fakat tiroid fonksiyonlarında genellikle bir bozukluk yapmaz. Serumda K vitamini düzeyini düşürdüğü ve bu ilaç ile tedavi edilen gebelerden doğan çocuklarda kanamalar oluştuğu bildirilmiştir. Nadiren agranülositoz, periferik nörit, lupus eritematosus ve hepatite neden olabilir. Diyabetojenik etkinlik gösterir; hiperglisemi oluşturabilir.

Teratojenik etkisi vardır; gebeliğin ilk üç ayında bu ilacı kullananların malformasyonlu bebek doğurma riski, ileride değinildiği gibi, artar.

Fenitoin'in metabolik inaktivasyonu diğer bazı ilaçlar tarafından inhibe edilir. Fenitoin ise, diğer birçok ilacı inaktive eden hepatik P450 sitokrom enzimlerini (CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A4 gibi) indükler. Bu ilaçla ilgili farmakokinetik etkileşmelere ileride ve 11. Konuda değinilmiştir.

2. FENOBARBİTAL VE TÜREVLERİ

Barbitüratların hepsi yeterli dozda verildiklerinde antikonvülsan etki yaparlar. Bunlardan antiepileptik olarak sadece, uzun etki süreli olan **fenobarbital, mefobarbital, metarbital ve primidon** kullanılır.

Fenobarbital halen kullanılan antiepileptik ilaçların en eskisidir. **Aşağıdaki tutarıklara karşı** kullanılır: (i) Sekonder olarak jeneralize olsun veya olmasın bütün kısmi epilepsiler, (ii) Tonik–klonik veya tonik ya da myoklonik tutarıklar şeklindeki jeneralize epilepsi (özellikle adolesans ve daha ileri yaşta başlamışsa). Absansa etkisizdir.

Gerçekte bir epilepsi türü olmayan bebek ve küçük **çocukların febril** (ateş yükselmesine bağlı) **tutarıklarını** önleyebilir; bu indikasyonda en tercih edilen ilaçtır.

Fenitoin'in aksine nöronal membran üzerine belirgin bir stabilizan etki yapmaz. Antiepileptik etkisinin, asandan (çıkıcı) retiküler aktive edici sistem (ARAS) üzerindeki depresör etkisine ve kısmen bunun sonucu oluşan sedatif etkiye bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Fakat amfetamin tarafından ARAS üzerindeki elektrofizyolojik etkileri ve yaptığı sedasyon antagonize edildiği halde antiepileptik etkisi azaltılmaz. Ayrıca bir süre kullanıldığında sedatif etkisine karşı tolerans geliştiği halde antiepileptik etkinliğinde azalma olmaz. Fenitoin gibi, fakat farklı bir mekanizmayla, primer odaktan çıkan deşarjların beyinde yayılmasını önlemek suretiyle epilepsi tutarıklarını önlediği sanılmaktadır. Elektriksel stimülasyona bağlı deneysel deşarjların stimülasyon eşiğini yükseltir. Nöron membranındaki $GABA_A$ reseptör kompleksi üzerindeki barbitürat bağlanma yerini aktive ederek Cl^- kondüktasını artırması ve böylece inhibisyon yapması temel antiepileptik etkisinde rol oynayabilir.

Ağız yolundan kullanılır. Mide–barsak kanalından tamamen, fakat yavaş bir şekilde absorbe edilir. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Alınan dozun büyük bir kısmı karaciğerde fenil grubunun para–hidroksilasyonu sonucu inaktive edilir. % 10–25'i böbreklerden değişmeden atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 80 saattir; plazmada optimal etkin konsantrasyonu 20–40 mikrogram/ml'dir.

Fenobarbital, etkili olduğu epilepsi türlerine karşı özellikle bebeklerde ve okul öncesi çağındaki çocuklarda kullanılır. Bu çağdaki hastalarda fenobarbitalin, aynı derecede etkin olan **fenitoin'e tercih edilmesinin nedenleri** şunlardır: (i) Çocuklarda, fenitoinin yan tesirleri erişkin kişilerde olduğundan daha sık görülür ve (ii) fenobarbitalin sedatif etkisi bu çağdaki hastalarda bir sakınca oluşturmaz. Tek başına fenobarbital ile kontrol edilemeyen hastalarda tedaviye tam dozda fenitoin de katılır. Erişkin hastada fenitoin, fenobarbitale genellikle tercih edilir; ancak hasta fenitoine dayanıksızlık gösterirse veya etkinliği daha düşükse onun yerine fenobarbital verilebilir. **Absansa karşı kullanılmaz**; nöbetleri önlemedikten başka sıklaşmasına neden olabilir. Fenobarbital epilepsi tedavisinde günde ağızdan 150–250 mg dozunda bir kezde verilir, çocuklarda günde 4–6 mg/kg dozunda verilir. Bebeklerde febril tutarıkları önlemek veya tedavi etmek için yüksek dozda (8 mg/kg) verilir; bu durumda süpozituvar şeklinde rektal kullanılabilir.

Status epileptikus'un tedavisi için injeksiyonluk solüsyon halindeki fenobarbital sodyum i.v. olarak 150–400 mg başlangıç dozunda verilir. İnjeksiyon dakikada 25–50 mg ilaç dolaşıma girecek şekilde yavaş yapılmalıdır, gerekirse injeksiyon 20 dakikada bir 100 mg ilaç vermek suretiyle tekrarlanabilir. Erişkinde günlük doz 1 g'ı geçmemelidir. İntravenöz injeksiyonu solunum depresyonu yapabilir.

Fenobarbitalin yan tesirlerinin bir kısmı fenitoininkilere benzer.

(i) Nörolojik ve psişik tesirler: Sedasyon, uyuşukluk hali, başdönmesi, ataksi, nistagmus ve bazen diplopi yapar. Sedasyon en sık görülen yan tesiri teşkil eder, özellikle tedavinin ilk haftalarında belirgindir; zamanla tolerans geliştiğinden azalır. Kişilik bozukluğu yapabilir. Küçük çocuklarda paradoksik olarak hiperaktivite ve huzursuzluk hali oluşturabilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda uzun süre verildiğinde zeka ve diğer kognitif fonksiyonların gelişmesini bozabilir. Yaşı 8 ile 36 ay olan 217 çocukta 2 yıl süre fenobarbital verilerek yapılan plasebo kontrollu bir incelemede tedavi grubunda zeka indeksinin (IQ) 8.4 puan daha düşük olduğu ve farkın azalmakla beraber ilaç kesildikten sonraki 6 aylık gözlem süresi sırasında da devam ettiği bulunmuştur (Farwell ve diğ., 1990).

(ii) Alerjik belirtiler: Görece seyrek görülür. Ciltte makülopapüler, skarlatiniform veya morbiliform döküntüler, lenfadenopati, lökopeni, trombositopeni ve sistemik lupus eritematosus gibi durumlar şeklinde ortaya çıkabilir.

(iii) Diğer yan tesirler: Fenitoin ile olduğu gibi hiperkrom makrositik anemi, raşitizm, osteomalasi ve K avitaminozuna bağlı kanamalar uzun süren tedaviden sonra görülebilir. Fenobarbital ile tedavi edilmekte olan hastalarda bu ilacın birden kesilmesi nöbetlerin sıklaşmasına neden olur. Bu nedenle, uzun süren tedaviden sonra **birden kesilmemelidir.**

Fenobarbital karaciğer P450 sitokrom enzimleri (CYP2C9 ve CYP3A4 gibi) üzerinde güçlü indükleyici etki yaptığından, birlikte kullanılan diğer bazı ilaçların etkinliğini azaltabilir (bkz. 11. Konu). Fenobarbital ve fenitoin bir arada kullanıldıklarında biri diğerinin metabolizmasını önemli ölçüde değiştirmez.

Primidon: Fenobarbitalin üre karbonu üzerindeki oksijenin yerine iki hidrojen girmesiyle oluşan dezoksi türevidir. Vücutta büyük kısmı fenobarbital'e dönüşür ve 4–5 günlük tedaviden sonra kandaki fenobarbital düzeyi, tedavi dozunda fenobarbital verilen hastalardakine aşağı yukarı eşit olur. Primidon'un diğer bir metaboliti olan feniletilmalonamid de antiepileptik etkinlik gösterir. Fenobarbital'e dönüşmemiş ana bileşiğin de güçlü antiepileptik etkinliği vardır. **Fenobarbitalin kullanıldığı epilepsi türlerinde** kullanılır. Esansiyel tremora karşı da etkilidir.

Ağız yolundan alındığında mide ve barsaktan tam ve çabuk absorbe edilir. Doruk plazma konsantrasyonu fenobarbital ve fenitoin'inkine göre çok daha çabuk (2–4 saatte) oluşur. Plazmadaki yarılanma ömrü aktif metabolitlerininkinden daha kısadır.

Primidon, fenobarbital için sayılan epilepsi tiplerinde onun yerine veya onunla ya da fenitoin ile birlikte kullanılabilir. Primidon erişkinlerde günde 750–1500 mg dozunda uygulanır. Bu doz mutad olarak iki kezde verilir. Çocuklarda günlük dozu 10–20 mg/kg'dır.

Yan tesirleri fenobarbitalinkilere benzer. Tedavinin başlangıcında fenobarbitale göre daha fazla sedasyon ve baş dönmesi yapar. Bu nedenle daha önce barbitürat almamış hastalarda bu ilaç kullanılmaya başlandığında günde 50–100 mg gibi ufak dozlarda ve yatarken verilir; sonra 2–3 günde bir, günlük doz giderek artırılır. Böylece adı geçen yan tesirlere tolerans gelişmesi sağlanır.

Mefobarbital: N–metilfenobarbital'dir. Vücutta N–demetilasyon sonucu fenobarbital'e dönüşür. Bu dönüşüm sayesinde etkinlik kazanır. Mide–barsak kanalından kısmen absorbe edilir. Fenobarbital'e göre bir üstünlüğü yoktur.

Barbeksalon: Fenobarbitalin, levopropilheksedrin ile yaptığı tuz şeklidir. Fenobarbitalin kullanıldığı yerlerde ağızdan günde 200-400 mg dozunda verilir.

3. KARBAMAZEPİN

İminostilben türevidir; yapısı bakımından imipramine benzer. **Absans tutarıkları ve myoklonik tutarıklar hariç, bütün tutarık tiplerine** (basit ve karmaşık kısmi tutarıklar, sekonder olarak jeneralize olan tonik-klonik tutarıklar ve lokal deşarlara bağlı tonik-klonik tutarıklar gibi) karşı kullanılır. Etkinliği fenitoininkine göre biraz daha düşüktür; öte yandan, fenitoin gibi non–lineer kinetik göstermemesi, eliminasyonunun değişken olmaması ve nörolojik ve davranışsal yan tesirleri daha az göstermesi nedeniyle tercih edilir. Antimanik ve antidepresan etkinlik de gösterir (bkz. 63. Konu). Antiepileptik ilaçları değerlendirmek için kullanılan testlerdeki durumu fenitoininkine benzer. Elektroşoka bağlı tonik ekstansör kasılmasını bloke eder, fakat pentilentetrazol şokuna karşı etkisizdir. Adenozin antagonisti etkinliği vardır (bkz. 64. Konu). Lityuma yanıt vermeyen bipolar bozukluğun profilaksisinde de kullanılır (bkz. 63. Konu).

Karaciğerde karbamazepin, 10, 11–epoksid türevine oksidlenir, bu stabil türev ana bileşiğin etkinliğini gösterir ve dihidroksi türevine dönüştürülerek inaktive edilir. Nörotoksik yan tesirlerinin epoksid metabolitine bağlı olduğu ileri sürülmüşse de bu metabolitin bazı bakımlardan karbamazepine göre daha az toksik olduğunu gösteren incelemeler de vardır. Başlangıçta eliminasyonu yavaştır ve yarılanma ömrü 30–35 saat kadardır. Üç–dört haftalık uygulamadan sonra CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerinde belirgin indükleme meydana getirir. **Otoindüksiyon** (bkz. 5. Konu) nedeniyle eliminasyon (metabolizma) hızı artar ve yarılanma ömrü ortalama 12 saate (çocuklarda 3 saate) iner.

Çeşitli nöropatik ağrılara (nöraljilere) karşı etkilidir. **Trigeminus nöraljisinde** tek başına veya fenitoin ile birlikte kullanıldığında ağrıyı keser. Bu ağrı türüne karşı karbamazepin, fenitoine göre çok daha etkilidir. Deney hayvanlarında trigeminus sinirinin duyusal gangliyonu olan Gasser gangliyonundan kaydedilen elektriksel deşarjların, bu ilaç tarafından azaltıldığı bulunmuştur. Tek başına karbamazepin veya onun fenitoinle kombinasyonunu kullanarak yapılan ilaç tedavisi sayesinde, trigeminus nöraljisi olgularının yaklaşık 3/4'ünde, gangliyona alkol injeksiyonu veya cerrahi kesi gibi drastik yöntemlere gerek kalmadan ağrıyı geçirmek mümkündür. Ayrıca **diyabetik nöralji, postherpetik nöralji, amiloid nöraljisi, üremik nöralji** ve **nöropatik beriberiye** bağlı nöraljilerde de etkili bulunmuştur. **Kanser ağrısına** karşı, gereken durumlarda klasik analjeziklere yardımcı (adjuvant) olarak yararlı olur (bkz. 64. Konu).

Diabetes insipidus tedavisinde kullanılabilir; plazma vazopresin düzeyini yükseltir.

Karbamazepin'in olağan günlük dozu 600–1200 mg'dır. Çocuklarda günde 20–30 mg/kg dozunda kullanılır. Yan tesir insidensini azaltmak için tedavinin başlangıcında, ilk gün 200 mg dozunda verilmesi ve daha sonraki günlerde dozun her gün 200 mg'lık ilavelerle artırılması tavsiye edilir. Optimal etkisini 6–8 mikrogram/ml'lik plazma konsantrasyonlarına eriştiğinde oluşturur. Sık olarak yan tesir yapan bir ilaçtır. Plazma konsantrasyonu yukarda belirtilen aralığın üst sınırını aşarsa olguların % 50'sinde yan tesir oluştuğu bildirilmiştir.

En sık görülen **yan tesirler** şunlardır: (i) **Gastrointestinal bozukluklar:** Bulantı, kusma, mide sıkıntısı, karın ağrısı, iştahsızlık, diyare ve bazen kabızlık yapabilir. (ii) **Nörolojik bozukluklar:** Uyuşukluk, sersemlik, ataksi, baş dönmesi, diplopi ve nistagmus yapabilir. Baş dönmesi ve sersemlik küçük dozla başlanmamışsa şiddetli olabilir. Yaşlı hastalarda uzun süre kullanıldığında mental ve fiziksel dürtüyü kaybettirerek **yavaşlama** (retardasyon) yapabilir; çevresindekiler, yanlış olarak, bu durumu hastanın kocamasına bağlayabilirler. (iii) **Antikolinerjik etkiler:** Karbamazepin, imipramine yapıca çok benzediğinden antikolinerjik etkiler oluşturur; ağızda kuruluk, midriyazis, yakın görmede bozulma ve idrar retansiyonu yapabilir. (iv) **Alerjik cilt bozuklukları:** Uygulamanın başlangıcında görülen yan tesirlerin yaklaşık 1/3'ünün cilt ile ilgili olduğu ve bunların ilacı alanların yaklaşık % 5'inde görüldüğü bulunmuştur. Başlangıç döneminden sonra insidens azalır. Bazı cilt reaksiyonları ciddi niteliktedir; bunlar arasında eritroderma, eksfoliyatif dermatit, toksik püstüloderma, sistemik lupus eritematosus–benzeri reaksiyon, Stevens–Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz bulunur. (v) **Kemik iliği depresyonu ve lenfadenopati:** Seyrek olarak lökopeni, trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi yapabilir. Jeneralize lenfadenopati, karaciğer ve kan bozukluklarının eşlik ettiği ağır febril döküntülere neden olduğu nadir de olsa bildirilmiştir. Bunlar genellikle ilaç kesilince geçer; bazı olgularda pseudolenfoma veya fulminant hepatit gelişebilir. (vi) Uzun süre uygulanması, uygunsuz vazopresin salgılanmasına ve buna bağlı su retansiyonu ve **dilüsyonel hiponatremiye** neden olabilir; bu durum genellikle semptom vermezse de, bazı hastalarda hiponatremiye bağlı tutarık sıklaşmasını önlemek için su alımını kısıtlamak gerekebilir. (vii) Seyrek olarak hipertansiyon, sol ventrikül yetmezliği ve kardiyovasküler kolaps gibi ciddi kalp–damar bozukluklarına neden olabilir. Teratojeniktir; intrauterin yaşam sırasında karbamazepine maruz kalan bebeklerin yarıdan fazlasında kraniofasiyal defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliği görülmüştür. Bu malformasyonlar fenitoin'in yaptıklarına yakından benzerler.

Karbamazepin, kalpte atriyoventriküler iletim bozukluğu olanlarda ve porfiriahlarda kontrindikedir.

Okskarbazepin: Karbamazepin'in 11–keto türevidir. Karbamazepin'in aksine, karaciğerde oksidatif biyotransformasyona uğramadığından P450 sitokrom enzimlerini (bir tipi dışında) indüklemez. Bu nedenle diğer antiepileptik ilaçlarla veya karbamazepinin etkileştiği diğer ilaçların çoğu ile etkileşme göstermez. Karaciğerde indirgenmek suretiyle aktif metaboliti olan 10, 11–dihidro–10–hidroksi karbamazepin'e dönüşür. Bu dönüşüm hızlı olur ve dönüşümün yarılanma ömrü 1–2.5 saattir. Aktif metaboliti esas olarak böbreklerden elimine edilir ve yarılanma ömrü 8–9 saattir. Sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan tonik-klonik tutarıklarla ilişkili parsiyel tutarıkların tedavisinde tek başına (monoterapi) veya diğer ilaçlara ilave olarak kullanılır. Trigeminus nevraljisine karşı da etkilidir. Günlük dozu 600–1200 mg'dır; bu doz ağızdan, ikiye veya üçe bölünerek verilir. Yan tesirleri karbamazepin'inkilere benzer. Hiponatremi yapma potansiyeli daha fazladır. Karaciğer ve cilt bozuklukları yapabilir, kemik iliğini bozup lökopeni ve diğer kan bozuklukları yapabilir.

4. SÜKSİNİMİDLER

Süksinimidler, **absans tutarıklarının tedavisinde en tercih edilen ilaçlardır.** Aynı indikasyonda kullanılmak üzere kendilerinden önce çıkarılan oksazolidindion türevlerinin yerini almışlardır. Süksinimidlerin terapötik etkinliği oksazolidindionlara göre daha güçlü, toksisiteleri ise onlarınkine göre daha düşüktür. Antiepileptik etki mekanizmaları halen aydınlatılmamıştır. Diğer bazı antiepileptik ilaçlarm aksine nöron membranının voltaja–bağımlı sodyum kanallarını bloke etmezler veya GABAerjik etkinliği artırmazlar. Bu gruptan etkinliği en yüksek olan ve sıklıkla kullanılan **etosüksimid**'dir. Fensüksimid ve metsüksimid'in antiepileptik etkinliği daha zayıftır.

Etosüksimid

Etosüksüksimid **absans tipi epilepsi**den başka atipik absans, atonik, tonik ve myoklonik tutarıklarda ve fenitoin

veya fenobarbital ile yeterli derecede kontrol altına alınamayan jeneralize tonik–klonik tutarık hastalarında bu ilaçlarla birlikte kullanılır ve onların etkinliğini artırır. Diğer epilepsi türlerine karşı etkinlik göstermez; jeneralize tonik–klonik tutarık bulunan olgularda tek başlarına verilirse seyrek de olsa bu tutarıkları sıklaştırabilir.

Ağız yolundan alındığında mide–barsak kanalından oldukça çabuk ve tamamiyle absorbe edilir. Plazmadaki konsantrasyonu ortalama 5 saatte doruğa erişir. Büyük kısmı karaciğerde metabolize edilerek inaktif hale getirilir. Vücut doku ve sıvılarına homojen bir şekilde yayılır. Dokularda birikmez. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz.

Yukarıda belirtilen epilepsi tiplerinin tedavisi için günde 750–2000 mg dozunda kullanılır. Bu doz iki kezde verilir. Çocuk dozu 15–35 mg/kg dir. Tedaviye ufak dozlarla başlanılması (çocuklarda günde 250 mg ve erişkinlerde 500 mg) ve tutarıklar önlenilene veya toksik etki oluşana kadar haftada bir, dozun uygun miktarlarda artırılması tavsiye edilir.

Başlıca **yan tesirleri** şunlardır: (i) **Gastrointestinal bozukluklar:** SSS ile ilgili yan tesirlerle birlikte en sık görülen reaksiyonları teşkil ederler. Bulantı, kusma ve iştahsızlık şeklinde ortaya çıkarlar. (ii) **SSS belirtileri:** Daha ziyade psişik belirtiler şeklindedir. Uyuşukluk, letarji ve öfori oluşturabilir. Parkinson sendromu belirtileri, başağrısı, fotofobi ve başdönmesi gibi nörolojik bozukluklar da yapabilir. Toksik psikoz oluşturabilir. (iii) **Alerjik belirtiler:** Ürtikerden Stevens–Johnson sendromuna kadar değişen derecede cilt döküntüleri, eozinofili, lupus eritematosus, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni ve aplastik anemi yapabilir. Yaptığı kemik iliği depresyonu fatal olabilir. Eozinofili bu ilacı alanların % 10'unda görülür.

5. SODYUM VALPROAT

Kimyaca sodyum dipropilasetat'tır; yapısı bakımından, SSS'nin ana inhibitör nöromediyatörü olan GABA'ya benzer. Yüksek dozda verildiğinde deney hayvanlarında beyinde GABA transaminaz (GABA-T) enzimini inhibe ederek GABA yıkımını azaltır ve sinapstaki düzeyini yükseltir; ancak, bu etki aynı hayvanda deneysel tutarıkları önlemeye yeten daha düşük konsantrasyonlarda meydana gelmediğinden antiepileptik etkinliğe katkısı kuşkuludur. Ayrıca, sodyum valproat'ın GABA'nın nöronal ve glial alımını (uptake'ini) inhibe ettiği de gösterilmiştir; bu etki sonucu GABA'nın postsinaptik etkinliğini artırabilir. Beyin GABA düzeyi üzerindeki etkilerinin insanda tedavi dozlarında oluşması tartışmalıdır. Nöron membranındaki potasyum kanallarını direkt etkisi ile açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir.

Bütün tutarık türlerine etkili iki ilaçtan biridir (diğeri klonazepam). Absans tutarıklarına karşı sıklıkla kullanılır; tek başına etkilidir. Kompleks kısmi tutarıklara ve sekonder olarak jeneralize olan kısmi tutarıklara karşı da kullanılabilir. Primer olarak jeneralize olan epilepside, jeneralize olan absanslarda ve myoklonik tutarıklarda en fazla tercih edilen ilaçtır. Atipik absansta, atonik ve tonik tutarıklarda denenebilir. Plazma valproat düzeyi bu ilacın etkililiğinin iyi bir göstergesi değildir; bu nedenle rutin plazma düzeyi izlemenin yararı kısıtlıdır.

Mide–barsak kanalından hızlı absorbe edilir. Yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu yavaşlar, fakat azalmaz. Tama yakın derecede absorbe edilir. Plazma proteinlerine % 90–95 oranında bağlanır. Aspirinin bağlanma oranını azaltır ve serbest fraksiyonunun konsantrasyonunu artırır; ayrıca metabolizmasını inhibe eder. Bu etkileşmenin klinik önemi belli değildir. Sodyum valproatın olağan dozlarda verildiğinde eliminasyon yarılanma ömrü 7–10 saattir. Aşırı dozda alındığında bu süre 30 saate çıkabilir.

Absans tutarıklarında tek başına kullanıldığında etosüksimid'inki ile kıyaslanabilir derecede terapötik etkinlik gösterir. Tipik (basit ve karmaşık) ve atipik absans epilepsili toplam 420 hastayı içeren bir incelemede sodyum valproat tedavisinin tipik gruptaki hastaların yaklaşık 2/3'ünde, atipik gruptaki hastaların ise 1/2'sinde nöbetleri en az % 75 oranında azalttığı bulunmuştur. Atipik hastaların % 30'u ve tipik hastaların % 13'ü valproat tedavisine yanıt vermemiştir. Ancak valproatın seyrek de olsa, idiyosinkratik nitelikte ve ölümle sonuçlanabilen hepatit yapması nedeniyle sadece absans tutatıkları varsa etosüksimid, bu ilaca tercih edilir. Fenobarbitale yardımcı olarak jeneralize tonik–klonik epilepsi tedavisinde yararlı olabilir. Bu iki tür epilepsinin bir arada bulunduğu olgularda tek ilaç olarak kullanılabilir. Bebeklerin hipsaritmi'li myoklonik epilepsisinde ACTH ve hidrokortizon'un etkinliğini artırır. Bebeklerde febril tutarıkları önler; bu indikasyonda diazepam'ın ve fenobarbitalin alternatifidir. Nöroleptik ilaçlarla yapılan kronik antipsikotik tedavi sırasında ortaya çıkan tardif diskineziyi düzeltebilir (bkz. 62. Konu). Postherpetik nöraljide trisiklik antidepresanlar ağrıyı kontrol altına alamamışsa onların yerine denenebilir.

Ağız yolundan başlangıçta günde 600 mg dozunda uygulanır. Günlük dozlar bölünerek üç kezde verilir. Doz, 3 günde bir, günde 200 mg artırılarak günde 2.5 g'a kadar çıkarılabilir. Olağan idame dozu günde 1-2 g (20-30 mg/kg)'dir. Ağırlığı 20 kg'a kadar olan çocuklarda başlangıç dozu günde 20 mg/kg'dir; bunun üstündekilerde günde 400 mg'dır. 20 kg'ın altındakilerde günlük doz plazma düzeyi izlenmek suretiyle giderek 40 mg/kg'a veya daha ötesine ve 20 kg'ın üstündekilerde giderek 35 mg/kg'a kadar artırılabilir. Bazı hastalarda 60 mg/kg gibi oldukça yüksek bir doz düzeyine çıkmak gerektiği bildirilmiştir. Sodyum valproat, yukarıdaki tavsiyelere uyulmayıp, başlangıçtan itibaren yüksek dozda uygulanırsa belirgin sedasyon, somnolans ve hatta koma, oluşturabilir. İlacın sedasyon yapıcı etkisine karşı birkaç haftada tolerans geliştiğinden dozun yavaş olarak yükseltilmesi halinde söz konusu etkiler genellikle önemli bir sorun oluşturmazlar.

En sık görülen **yan tesirleri** bulantı, kusma, karın krampı ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklardır. Sedasyon ve uyuşukluk hali oluşturabilir. Trombosit agregasyonunu inhibe edebildiği için kanama zamanını uzatabilir. Seyrek de olsa lökopeni ve pansitopeni yapabilir. Seyrek olarak geçici saç dökülmesi yapabilir. Hepatotoksik etki potansiyeli vardır; nadir de olsa fatal hepatit yapabilir. Serumda karaciğer enzim düzeyindeki yükselmeler görece sık görülür, ancak geçicidir; protrombin ve fibrinojen düzeyini düşürebilir. Hepatotoksik yan tesir doza bağımlı değildir; idiyosinkratik niteliktedir. Karaciğerde koenzim A'yı bağlayarak yağ asidlerinin β–oksidasyonunu inhibe eder; buna bağlı olarak ketoasidoz yapabilir. Ayrıca karaci-

ğerde üre sentezini (ureajenezis'i) inhibe ederek, yatkınlığı olan kimselerde hiperamoniemi ve buna bağlı ensefalopati yapabilir. Pankreatit bildirilmiştir; akut karın ağrısı oluşursa plazma amilaz düzeyi ölçülmelidir. Trisiklik antidepresan ilaçlarla etkileşme gösterir, onları potansiyalize eder. Fibrinojen düzeyini düşürür. Teratojenik olduğu için gebelere verilmesinden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Bir incelemede (Staunton, 1989), tek başına sodyum valproat alan 31 gebe kadından 3'ünde spontan düşük olduğu ve doğan bebeklerin 3'ünde dismorfi, spina bifida, belirgin immatürite ve diğer malformasyonlar bulunduğu bildirilmiştir.

Valproik asid, semisodyum valproattır. Antiepileptik olarak kullanılmaz. Bipolar (manik-depresif) hastalıkta manik epizodların tedavisi için kullanılır (bkz. 63. Konu). Bu indikasyonda birinci sıra ilaç olan lityuma yanıt vermeyen olgularda kullanılması tavsiye edilir.

6. OKSAZOLİDİNDİON'LAR

Bu grupta trimetadion ve parametadion vardır. Daha etkin ve özellikle daha az toksik süksinimid grubu ilaçların çıkması ile bu ilaçların epilepsi tedavisindeki önemi azalmıştır. **Trimetadion** sadece, diğer ilaçlara yanıt vermeyen refrakter absans tutarıklarının profilaktik tedavisi için, etosüksimid'e alerji gösteren hastalarda onun yerine ikincil ilaç olarak kullanılabilir. Absanslı hastada aynı zamanda jeneralize tonik–klonik tutarıklar da varsa, tedavi için tek başına trimetadion kullanılması bu tür nöbetlerin sıklaşmasına neden olur. Böyle durumlarda fenitoin veya fenobarbital ile birlikte kullanılmalıdır. Yalın absans olgularında trimetadion, tedavinin başlangıcında kısa bir süre için nöbetleri sıklaştırabilir. **Parametadion**'un terapötik etkinliği zayıf olduğu için pek kullanılmaz.

Trimetadion ağızdan günde 900–1800 mg dozunda verilir. Çocuklarda günlük doz 20–25 mg/kg'dır. Bu dozlar 2–3 kezde verilir.

En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk, sedasyon ve göz kamaşması sonucu görme bulanıklığı (hemeralopi)'dir; ışıklı ortamda önem kazanır ve güneş gözlüğü takmak suretiyle hafifletilebilir. İlacın retina hücreleri üzerindeki etkisine bağlıdır. Daha seyrek olarak ciltte alerjik döküntülere, olasılıkla alerjik nitelikte olan kemik iliği depresyonuna, lenfadenopati ve lupus eritematosusa, hepatit ve nefroza neden olabilir. Fatal aplastik anemi yapabilir. Trimetadion tedavisi sırasında (özellikle başlangıçta), zaman zaman kan hücrelerinin sayımının yapılması suretiyle, hastanın hematolojik bozukluklar yönünden izlenmesi gerekir. Trimetadion'un güçlü teratojenik etkisi vardır gebelerde kullanılmamalıdır.

7. ANTİEPİLEPTİK BENZODİAZEPİNLER

Klonazepam: Benzodiazepin türevi bir antiepileptiktir. Diazepam'ın **status epileptikus**'taki ve zayıf derecede olmak üzere **postanoksik myoklonik tutarıklar** ve **absans**'taki terapötik etkisi dışında, benzodiazepin türevi ilaçların antiepileptik etkisi güçlü değildir. Klonazepam sedasyon yapması bakımından diğer benzodiazepinlere benzerse de belirgin antiepileptik etkinlik göstermesi nedeniyle onlardan ayrılır. Etki süresi oldukça uzundur.

Bu ilaç, etosüksimid'e yanıt vermeyen absans olguları ile myoklonik tutarıklara, infantil spazmlara ve atonik tutarıklara karşı etkilidir. Absans olgularında nöbetleri önlediği gibi nöbetler arasında gözlenen anormal elektriksel deşarjları da ortadan kaldırır ve böylece EEG'de düzelme yapar. Yukarıda sayılan epilepsi çeşitlerinden başka jeneralize tonik–klonik epilepsi olgularına karşı da etkilidir; diğer ilaçlarla yeterli derecede kontrol edilemeyen olgularda tedaviye ilave edilebilir. İntravenöz yoldan verildiğinde, yapıca benzeri olduğu diazepam gibi, status epileptikus nöbetlerini geçirir. Absansa karşı diğer bir benzodiazepin türü olan **klorazepat** da kullanılabilir. Klonazepam, **antidepresan etkinlik** gösterir ve ayrıca **panik bozukluğunun tedavisi**nde kullanılır (bkz. 59. ve 63. Konu).

Erişkinlerde tedavinin başlangıcında günde 1.5 mg dozunda iki kezde verilir. Üç günde bir günlük doz 0.5–1 mg artırılarak 20 mg'a kadar çıkartılabilir. Çocuklarda başlangıçtaki günlük doz 0.01–0.3 mg/kg ve maksimum günlük doz 0.1–0.2 mg/kg'dır.

Yan tesir insidensi yüksektir; fakat bunlar yaşamı tehdit eder nitelikte değildirler. Bu ilacı alanların yarısında uyuşukluk hali ve yaklaşık 1/4'ünde ataksi ortaya çıkar. Nistagmus ve dizartri de yapabilir. Agresif davranış, huzursuzluk ve hiperkinezi de sık görülür. Nadiren solunum depresyonu yapabilir.

Tedaviye birden son vermeyip ilacın dozunu giderek azaltmak gerekir; aksi takdirde ilaç kesilmesine bağlı status epileptikus oluşabilir. Antiepileptik etkisine karşı tolerans gelişebilmesi bu ilacın terapötik değerini azaltır. Fenitoin veya fenobarbital ile tedavi edilmekte olan hastalarda klonazepamın metabolizması hızlanmış olduğundan etkinliği azalır.

Diazepam: Sık olarak kullanılan benzodiazepin türevi bir anksiyolitik ilaçtır (bkz. 59. Konu). Deneysel testlerde pentilentetrazol şokunu ve striknin'in yaptığı konvülsiyonları güçlü bir şekilde önler; maksimal elektroşokla oluşturulan tonik ekstansör kasılması üzerinde ise ancak yüksek dozlarda etkinlik gösterir. Deney hayvanlarında kortekste ve beyinin diğer yerlerinde meydana getirilen yüksek frekanslı deşarj odaklarını etkilemeksizin, deşarjların oralardan diğer yerlere yayılmasını inhibe eder.

Diazepam kısıtlı sayıdaki epilepsi tiplerinde (postanoksik myoklonik epilepsi, atonik epilepsi ve absans gibi) etkilidir. Fakat etkisinin aynı yerde etkili diğer antiepileptiklere göre düşük olması, bu etkisine karşı tolerans gelişmesi ve belirgin derecede sedasyon yapması nedeniyle uzun süreli uygulama gerektiren bu durumlarda kullanılmaz. Kısa süreli tedavi ile iyileşen ve tolerans gelişmesi söz konusu olmayan status epileptikusta kullanılır. Bir epilepsi türü olmayan bebek ve küçük çocuklarda görülen **febril tutarıklarda** en etkili ilaçtır; rektal yoldan solüsyon (enema) şeklinde uygulanabilir (0.2 mg/kg). Etkisi çabuk (birkaç dakikada) başlar. Süpozituvar şeklinde verildiğinde etkisi geç başlar.

Status epileptikus'un tedavisinde diazepam kullanılabilir. Bu indikasyonda kullanılışına ileride değinilmiştir. Diazepam epilepsi dışında kalan konvülsiyonlu durumlarda da etkili genel antikonvülsan bir ilaçtır. Alkol ve barbitürat tipi bağımlılıkta **yoksunluk sendromu** sırasında oluşan, jeneralize tonik–klonik nöbetleri taklid eden konvülsiyonlara ve ajitasyona karşı da etkilidir. Diazepam i.v. yoldan infüzyon şeklinde de verilebilir. ancak injeksiyonluk

solüsyonu içine prezervatif olarak katılan sodyum benzoatın parenteral sıvılar içindeki tuzlarla çöküntü yapmasından dolayı karışım, izotonik glukoz solüsyonu ile hazırlanmalıdır.

Status epileptikus tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ve dozları Tablo 68.4'te gösterilmiştir.

Klobazam: Esas olarak anksiyolitik ilaç olarak kullanılır. Epilepsi tedavisinde kullanılan diğer, ilaçlara yardımcı olarak kullanılır. Günlük dozu 20-30 mg (en fazla 60 mg)'dır. Zamanla tolerans gelişmesi uzun süreli tedavide sorun oluşturur.

8. YENİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Gabapentin: Kan–beyin engelini geçmesini kolaylaştırmak için lipofilik sikloheksil halkası bağlanmış bir GABA analogudur. Antiepileptik etki mekanizması aydınlatılmamıştır. Nöron membranında $GABA_A$ reseptörü–klorür kanalı kompleksine bağlanmaz; henüz niteliği belirlenmemiş bir membran proteinine bağlanır. Bikukulin, pikrotoksin ve striknin gibi GABA veya glisin reseptörleri ile ilişkili antagonist ilaçların yaptığı deneysel tutarıklara karşı etkisizdir.

Diğer ilaçlara **yeterli yanıt vermeyen, sekonder olarak jeneralize olan ya da olmayan kısmi epilepsiye karşı** diğer ilaçlara yardımcı olarak kullanılır. Epilepsiye karşı tek başına kullanılmaz. Absansa karşı etkisizdir. Epilepsi dışında, çeşitli tipteki nöropatik ağrılara (postherpetik nevralji, ağrılı diabetik nöropati, trigeminus nevraljisi, omurilik zedelenmesine bağlı ağrılar dahil SSS veya periferik kaynaklı nöropatik ağrı sendromlar gibi) karşı da kullanılır.

Mide–barsak kanalından % 60'a yakın bir oranda absorbe edilir. Doz arttıkça absorpsiyonu azalır. Bu nedenle plazma konsantrasyonu alınan doza paralel artmaz. Absorpsiyonu antasid ilaçlar tarafından azaltılabilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Karaciğerde metabolize edilmez ve değişmeden böbreklerden atılır. Bu farmakokinetik özellikleri nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşme göstermez. Bu durum epilepsi tedavisinde kombine kullanılacak bir ilaç için üstünlük sağlar. Eliminasyon yarılanma ömrü 5–7 saattir.

Yukarıda belirtilen epilepsi türlerinde ağızdan erişkinlere ilk gün bir kezde 300 mg, 2. gün 2 kez 300 mg, 3. gün 3 kez 300 mg (yaklaşık 8 saat ara ile) verilir ve sonra günlük toplam doz alınan yanıta göre 300 mg'lık ilavelerle 2.4 g'a kadar artırılabilir. Olağan idame dozu 0.9-1.2 g'dır. Altı yaş ve üstündeki çocuklarda azaltılmış dozlarda kullanılır. Kronik nöropatik ağrı sendromlarında daha yüksek dozda (erişkinlerde günde 1800-3600 mg) kullanılır.

Güvenli bir ilaçtır. Başlıca yan tesirleri uyuklama, baş dönmesi, ataksi, kesiklik ve nistagmustur.

Pregabalin: Epilepside, yukarıda gabapentin için belirtilen indikasyonda ve onun gibi periferik ve santral nöropetik ağrılarda kullanılır. Jeneralize anksiyete bozukluğunu da düzeltebilir. Epilepside erişkinlere başlangıçtan ağızdan günde 2 kez 25 mg verilir, günlük doz 1 haftalık aralarla günde 300 ve gerekirse 600 mg'a kadar artırılır (bu günlük doz 2-3 keze bölünerek verilir. Nötopatik ağrıda ve sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan fokal nöbetlerde (adjanktif olarak) ya da jeneralize anksiyete bozukluğunda başlangıçta 2-3 keze bölünerek günde 150 mg verilir, sonra 7 günlük aralarla 300-600 mg'a çıkarılır. Görece sık yan tesir yapar. Bulantı-kusma, uyuşukluk, dikkatte ve hareket kontrolunda, görme, cinsel işlev ve bellekte bozulma yapabilir. Daha seyrek olarak depresyon, uykusuzluk aritmi, zayıflama hipo- veya hiperglisemi, kalp yetmezliği ve bilinç kaybı yapabilir.

Vigabatrin: Yapıca GABA'ya benzeyen sentetik bir ilaçtır (gama–vinil–GABA). GABA'yı inaktive eden GABA–transaminaz'ı (GABA–T'yi) geri-dönüşsüz biçimde inhibe ederek GABAerjik aşırımı güçlendirir. Kan–beyin engelini aşabildiğinden sistemik uygulandığında beyine girer. Deney hayvanlarında SSS'de GABA düzeyinde belirgin ve uzun süren yükselme yaptığı bulunmuştur. Hayvanlardaki epilepsi modellerinde maksimal elektroşoka, striknine ve amigdala kindling'ine bağlı tutarıkları ve ayrıca odiyojenik ve fotik tutarıkları inhibe eder, pentilentetrazol'a bağlı olanlara hiç, bikukulin ve pikrotoksin tutarıklarına az etkilidir.

Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Karaciğerde metabolize edilmez; değişmeden böbreklerden itrah suretiyle elimine edilir. Enzim indüksiyonu az da olsa yapabilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 5–7 saattir. Böbrek yetmezliğinde dozunun ayarlanması gerekir.

Gabapentin gibi, sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan **kısmi epilepsiye karşı**, hasta **diğer antiepileptik ilaçlara dirençli ise onlara ilave olarak** kullanılır. Erişkinlerde başlangıçta günde 50 mg/kg dozunda ağızdan verilir; doz 100 mg/kg'a kadar artırılabilir. Günlük doz bir kezde veya iki keze bölünerek verilir. Belirtilen indikasyonlarda, tek başına, karbamazepin kadar etkili bulunmuştur. Özellikle kompleks kısmi tutarıklara karşı etkilidir; ancak bu indikasyonda günlük dozu 150 mg/kg'a çıkarmak gerekebilir. West sendromundaki infantil spazmlara karşı da etkilidir. Lennox–Gastaut sendromuna karşı etkililiği konusunda görüş birliği yoktur.

En sık görülen yan tesiri tedavi edilenlerin yaklaşık 1/3'ünde ortaya çıkan görme alanı defektleridir; buna karşı hastaların görme alanının izlenmesi gerekir. Diğer yan tesirleri uyuşukluk, ataksi, başdönmesi, başağrısı, irritabilite, ajitasyon ve kesikliktir. Çocuklarda hiperkinezi ve uykusuzluk yapabilir. Erişkinlerin % 2 kadarında psikoz yaptığı bildirilmiştir; bu yan tesir çocuklarda nadirdir. Kilo almaya neden olabilir. Uzun sürede, antiepileptik etkilerine karşı hastaların % 25'e kadar varabilen bir kısmında kısmi tolerans gelişir. Bazen tutarıkları daha kötüleştirebilir. Bazı hastalarda kognitif fonksiyonları ise daha iyileştirebilir. Seyrek olarak granülositopeni yapabilir. Deney hayvanlarında yüksek dozda beyinde organik lezyon (intramyelinik ödem) yaptığı bulunmuşsa da bu, demyelinizasyona yol açmamıştır. Ayrıca, maymunlarda ve insanlarda böyle bir lezyon görülmemiştir.

Lamotrijin: Feniltriazin türevidir. Folik asid antimetabolitidir; antiepileptik olarak başlangıçta bu temel özelliği nedeniyle denenmiştir. Fakat antiepileptik etkinliğinin bu

özelliğine bağlı olmadığı anlaşılmıştır. Deneysel epilepsi modellerinde maksimal elektroşoka veya pentilentetrazol injeksiyonuna bağlı tutarıklarda arka bacak ekstansiyonunu inhibe eder.

Kısmi tutarıklara, primer veya sekonder jeneralize olan tonik-klonik tutarıklara ve myoklonik tutarıklara karşı tek başına veya diğer antieepileptik ilaçlara ilave olarak kullanılır. Atipik absansa ve Lennox-Gastaut sendromundaki atonik ve tonik tutarıklara karşı denenebilir.

Lamotrijin, fenitoin gibi nöronların voltaja–bağımlı hızlı sodyum kanallarını inhibe eder. Böylece hızlı deşarj (firing) yapan nöronların membranını stabilize ederek deşarjları durdurur. Kısmen bu temel etkisine bağlı olarak eksitatör sinir uçlarından glutamat ve, daha düşük derecede olmak üzere, aspartat salıverilmesini inhibe eder.

Oral biyoyararlanımı % 100'e yakındır. Besinlerle alındığında absorpsiyonu yavaşlar. Plazma proteinlerine yaklaşık % 55 bağlanır. Karaciğerde, esas olarak glüküronatla konjügasyon suretiyle inaktive edilir; konjügatı idrarla atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 21–50 saat (ortalama 24 saat) kadardır. Karaciğer enzimlerini indüklemez. Fakat fenitoin, fenobarbital veya primidon ve karbamazepin gibi diğer antiepileptik ilaçlar lamotrijin'i inaktive eden enzimleri indüklerler, eliminasyon yarılanma ömrünü ortalama 16 saate düşürürler ve plazma düzeyini azaltırlar. Valproat ise, lamotrijin'in metabolizmasını kısmen inhibe eder.

Lamotrijin yukarıda belirtilen indikasyonlarda, tek başına kullanıldığında (monoterapi) başlangıçta 14 gün süreyle günde 25 mg verilir, sonra doz günde 50 mg'a çıkarılarak 14 gün daha uygulanır. Daha sonra günlük doz en fazla 50-100 mg'lık artışlarla 7-14 günde bir yükseltilerek gerekirse 500 mg'a kadar artırılabilir. Olağan idame dozu günde 100-200 mg'dır, bir kezde veya ikiye bölünerek verilir. 12 yaş altındaki çocuklarda monoterapi olarak kullanılmaz.

Diğer ilaçlara ilave olarak uygulandığında kombinasyona giren diğer antiepileptik ilacın enzim indükleyici veya enzim inhibitörü olmasına göre, erişkinlerde ağızdan genellikle günde 50 mg ile 400 mg arasında değişen dozlarda kullanılır. 2-12 yaş arasındaki çocuklarda günlük doz, duruma göre 5 mg/kg ile 15 mg/kg arasında değişir.

Yan tesir insidensi görece düşüktür. En sık görülen yan tesiri (ortalama % 3.2 olguda) cilt döküntüleridir. Bazen anjiyoödem veya Stevens–Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi döküntülü durumlara neden olabilir. Diğer yan tesirleri arasında başdönmesi, başağrısı, ataksi, bulantı, kusma, uyuklama, görme bulanıklığı ve diplopi bulunur. Bazen tutarıkların sıklığının, devam süresinin ve şiddetinin artmasına neden olabilir. Kemik iliğini baskılayabilir; aplastik anemi, trombositopeni (buna bağlı kanama) ve pansitopeni nadir de olsa yapabilir. Folik asid antagonisti etkinliği varsa da bunun klinik bakımdan bir öneminin olmadığına inanılmaktadır; ancak gebelerde kullanılması tavsiye edilmez.

Felbamat: Kimyaca propandiol dikarbamat türevidir, Yapıca, dikarbamat türevi hipnosedatif olan meprobamat'a benzer. Ancak felbamat, yan tesir profili (uykusuzluk yapması ve iştahı azaltması) bakımından, hipnosedatiflere değil, santral sinir sistemi stimülanlarına benzer.

Antiepileptik etki mekanizması kısmen aydınlatılmıştır. Glutamat NMDA reseptörlerinin glisin bağlanma yerini bloke edebilir; böylece endojen glisine bağlı eksitatör etkinliği (bkz. 54. Konu) azaltır. Ayrıca nöronların membranal kalsiyum kanallarını ve hızlı sodyum kanallarını inhibe eder. Felbamat, *kısmi tutarıklara ve sekonder olarak jeneralize olan tonik–klonik tutarıklara karşı* kullanılır. Yukarıda belirtilen deneysel etkinlik profili, bu klinik kullanılış yerine uygundur. Çocuklardaki *infantil spazmlara, absans* ve *Lennox–Gastaut sendromu*na karşı da etkilidir.

Mide–barsak kanalından iyi (% 90'dan fazla) absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 14–21 saattir.

Ağızdan günde 15–45 mg/kg (maksimum 3600 mg) dozunda verilir. Günlük doz genellikle 3 keze bölünerek verilir; 2 veya 4 kezde de verilebilir. En sık görülen yan tesirleri iştah azalması, kilo kaybı, uykusuzluk, bulantı ve kusma, diyare, baş dönmesi ve kesikliktir. Lökosit sayısını hafif azaltabilir. Önemli bir özelliği, karbamazepin, fenitoin ve valproat gibi birlikte kullanılma olasılığı olan antiepileptik ilaçlarla klinikçe önemli etkileşmeler göstermesidir. Fenitoin'in ve valproatın eliminasyonunu azaltır ve plazma düzeyini % 10–45 oranında yükseltir. Karbamazepinin düzeyini düşürür, fakat onun metaboliti olan karbamazepin –10, 11–epoksidin plazma düzeyini artırır. Fenitoin ve karbamazepin, felbamat düzeyini düşürür, eritromisin ise artırır. Felbamat, varfarin'in antikoagülan etkinliğini artırır.

Eslikarbazepin, lakosamid, retigabin vezonisamid: Erişkinlerde jeneralize olan ve olmayan fokal nöbetlerin tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılmak üzere onaylanmışlardır. Lakosamid i.v. infüzyonla veya ağızdan, erişkinler yanında ergenlerde de kullanılır. Diğer 3 ilaç sadece ağız yolundan kullanılır. Başlangıç dozları ve olağan dozları aşağıda gösterilmiştir.

İlaç	Başlangıç dozu/gün	Olağan dozu/gün
Eslikarbazepin	400 mg	800 mg
Retigabin	300 mg	900 mg
Zonisamid	50 mg	500 mg
Lakosamid	100 mg	400 mg

9. DİĞER ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Topiramat, tek başına veya diğer antilepileptik ilaçlara ilave olarak jeneralize tonik-klonik tutarıklara, sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan kısmı tutarıklara karşı ve diğer ilaçlara ilave olarak Lennox-Gastaut sendromuna eşlik eden tutarıklara karşı kullanılır. Tek başına başlangıçta geceleri 25 mg verilir, sonra günlük doz 25-50 mg'lık basamaklarla 1-2 haftada 400 mg olana kadar artırılabilir. 6-16 yaşlar arasındaki çocuklarda başlangıçta günde 0.5-1 mg/kg dozunda bir hafta verilir; doz yukarıdakine benzer aralarla basamaklı olarak 16 mg/kg'a kadar artırılabilir. Olağan idame dozu günde 3-6 mg/kg'dır. Diğer antiepileptiklerle birlikte kullanıldığında doz ve doz artışları tek başına kullanıldığı zamankine benzer. Doz zamanla günde 800 mg'a kadar yükseltilebilir. Daha düşük dozlarda *migren profilaksi*si için kullanılabilir.

Çeşitli psişik ve nörolojik bozukluklara neden olabilir. Gözde akut miyopluk ve onunla birlikte dar-açılı glokom yapabilir. Göz içinde koroid tabakada ödem ve ona bağlı olarak iris ve lenste öne kaymaya neden olabilir. Nefrolitiyaz yapabilir.

Tiagabin, diğer ilaçlara yeterli yanıt vermeyen sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan kısmı tutarıkların tedavisinde bu ilaçlara ilave olarak kullanılır. Başlangıçta düşük dozda verilir ve doz giderek artırılır. Enzim indükliyen ilaçlarla birlikte verildiğinde olağan idame dozu günde 30-45 mg, enzim indüklemeyen ilaçlarla 15-30 mg'dır. Yan tesirleri diğer bazı antiepileptik ilaçlarınkine göre genellikle daha hafiftir; beceri isteyen işlerin yapılmasını (araba sürme ve makina kullanma gibi) bozabilir.

Levetirasetam, bundan önceki ilaç gibi, sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan kısmi tutarıklara karşı diğer antiepileptik ilaçlara yeterli yanıt vermeyen hastalarda, bu ilaçlara ilave olarak kullanılır. Günde 1 g'la başlanıp doz, 2-4 haftada bir 1 g'lık basamaklarla artırılarak 3 g'a kadar yükseltilir. Yan tesirleri genellikle ciddi değildir. Yorgunluk hissi, sinirlilik gibi hafif yan etkiler görülebilir.

Pirasetam, kortikal myoklonusun tedavisinde başlangıçta günde 7.2 g dozunda ağızdan kullanılır; doz 3–4 haftada bir 4.8 g'lık artışlarla günde 20 g'a çıkartılabilir.

Zonisamid parsiyel, jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ve absansta etkili olabilen, progresif miyoklonik epilepside tercih edilen bir antiepilepliktir. Günlük 400-600 mg olarak kullanılması önerilir. Uyuklama ve ataksi yan etki olarak gözlenebilir.

Asetazolamid, karbonik anhidraz inhibitörü diüretik bir ilaçtır. Absans tipi epilepside ve kompleks kısmi tutarık türlerinde antiepileptik ilaçlara yardımcı olarak kullanılır. Asidoz yapması ve ekstraselüler sıvıda sodyum ve potasyum düzeyini düşürmesi ile antiepileptik etkisi arasında bir ilişki olduğu sanılmaktadır. Bu ilaç ve tiazid grubu diüretikler menstrüel veya premenstrüel periyod sırasında nöbetleri sıklaşan jeneralize tonik–klonik epilepsi olgularında da yararlı olabilir. Adı geçen ilaçlara 48. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLA İLGİLİ ETKİLEŞMELER

Antiepileptik ilaçlar epilepsili hastalar tarafından uzun süre ve bazen birlikte kullanıldıklarından, genellikle karaciğerin P450 sitokrom oksidaz enzimleri tarafından inaktive edildiklerinden ve bazıları bu enzimleri indükleyebildiklerinden kendi aralarında ve diğer ilaçlarla **görece sık bir şekilde etkileşirler.** Bazı etkileşmeler bu enzimlerin inhibisyonuna bağlıdır. Az sayıda etkileşme, ilacı bağlandığı plazma proteinlerinden kovmaya bağlıdır. Bazı etkileşmeler karmaşık niteliktedir. Etkileşmeleri öngörmek her zaman mümkün olmaz. Başlıca örnekler, sık kullanılan antiepileptiklerin herbiri için aşağıda gösterilmiştir:

1. Fenitoin ile ilgili etkileşmeler: (i) Fenitoin, karbamazepin, okskarbazepinin aktif metaboliti, lamotrijin, etosüksimid, valproat ve primidonun serum konsantrasyonunu, enzim indüksiyonu sonucu azaltır. Fenobarbitalin serum konsantrasyonu üzerindeki etkisi değişkendir; azalma veya artma yapabilir. (ii) Kloramfenikol, simetidin, dikumarol, disulfiram, izoniazid, sulfonamidler, dekstropropoksifen, trimetoprim ve tioridazin fenitoin'in serum konsantrasyonunu yükseltirler. (iii) Farmakolojik dozda folik asid ve kronik alkol alınması fenitoin düzeyini düşürür.

2. Fenobarbital ile ilgili etkileşmeler : (i) Fenobarbital seyrek olarak enzim indüksiyonu ile fenitoin'in metabolizmasını artırabilir ve serum düzeyini düşürebilir; ayrıca fenitoin'in gastrointestinal absorpsiyonunu azaltarak da onun serum konsantrasyonunu düşürebilir. Ancak bu etkiler, fenobarbital'm daha sık görülen bir etkisi olan fenitoin metabolizmasının inhibisyonu ile kısmen veya tamamen ortadan kaldırılabilir; bu nedenle net etki değişkenlik gösterir. Fenobarbital, lamotrijinin plazma düzeyini de düşürür. Valproik asid, fenobarbital'in serum konsantrasyonunu artırır; karbamazepin ise azaltır. Fenobarbital sedatif etkili diğer ilaçlarla aditif farmakodinamik etkileşme gösterir. (ii) Folik asid fenobarbital'ın serum konsantrasyonunu düşürür.

Fenobarbital türevi primidon ile ilgili etkileşmeler, fenobarbitalinkilere benzerler.

3. Etosüksimid ile ilgili etkileşmeler : (i) Etosüksimid diğer antiepileptiklerin serum konsantrasyonunda belirgin bir değişme yapmaz. Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon bu ilacın serum konsantrasyonunu düşürür.

4. Karbamazepin ile ilgili etkileşmeler: (i) Karbamazepin; klonazepam, klobazam, diazepam, etoksüksimid, fenitoin, fenobarbital, okskarbazepinin aktif metaboliti, primidon ve valproatın serum konsantrasyonunu enzim indüksiyonu ile düşürür; fakat bu etkileşmelerin boyutları ve insidensi hastalar arasında büyük ölçüde fark gösterir. Karbamazepin, lamotrijin'in plazma konsantrasyonunu da azaltır. Karbamazepin kendi metabolizmasını **otoindüksiyon**la hızlandırır. Fenitoin ve fenobarbital (insanda nadiren) karbamazepin'in metabolizmasını hızlandırarak serum konsantrasyonunu düşürebilirler. (ii) Eritromisin, izoniazid, troleandomisin ve dekstropropoksifen karbamazepin'in serum konsantrasyonunu, enzim inhibisyonu sonucu yükseltirler.

5. Klonazepam ile ilgili etkileşmeler : (i) Klonazepam bu bölümdeki diğer antiepileptik ilaçların serum konsantrasyonunu değiştirmez. Sedatif etkisi olanlarla aditif farmakodinamik etkileşme gösterir. (ii) Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon, klonazepamın serum konsantrasyonunu düşürürler.

6. Okskarbazepin ile ilgili etkileşmeler: Okskarbazepin, fenitoin'in plazma konsantrasyonunu bazen ve fenobarbitalinkini sıklıkla yükseltir. Karbamazepin konsantrasyonunu bazen düşürür, fakat onun aktif metabolitininkini yükseltebilir.

7. Valproat ile ilgili etkileşmeler: Sodyum valproat, fenitoin ile karmaşık bir şekilde etkileşir. Bu ilaç başlangıçta birkaç gün içinde serbest fenitoin serum konsantrasyonunu artırabilir; sonra birkaç hafta içinde total fenitoin serum konsantrasyonunda genellikle düşme olur ve 1–4 ay içinde fenitoin düzeyi normale döner. Fenorbarbital verilmekte olan hastalarda valproat da verilmeye başlanırsa, bu ilaç fenobarbitalin serum düzeyini % 25–68 kadar artırır, belirgin sedasyona ve daha ciddi SSS depresyonu belirtilerine neden olabilir. Valproat fenobarbitalin para–hidroksilasyonunu inhibe ederek bu etkileşmeye neden olur. Valproat diazepamı plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerinden kovar ve onun sedatif etkisini özellikle tedavinin başlangıç döneminde artırabilir. Lamotrijin'in metabolizmasını inhibe eder ve plazma düzeyini artırır. Karbamazepin, fenobarbital, primidon ve fenitoin ise valproat serum konsantrasyonunu düşürürler.

8. Diğer etkileşmeler: Vigabatrin, fenitoinin plazma konsantrasyonunu sıklıkla ve fenobarbital ile primidonun-

kini bazen düşürür. **Topiramat,** fenitoinin plazma konsantrasyonunu bazen yükseltir. **Lamotrijin,** karbamazepinin aktif metabolitinin plazma konsantrasyonunu düşürebilir. **Etosüksimid,** fenitoinin plazma konsantrasyonunu bazen yükseltir. **Gabapentin** ve **levetirasetamla** etkileşme bildirilmemiştir.

Enzim indükliyen antiepileptik ilaçlar oral kontaseptiflerin metabolizmalarını hızlandırıp, etkinliklerini azaltabilir ve istenmiyen gebelik olasılığını artırır. Etkileşmeler hakkında daha ayrıntılı bilgi Kayaalp 2011'den alınabilir (bkz. orada Ek 1).

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİNİN TEMEL KAVRAMLARI

Antiepileptik ilaçlar antikonvülsan etkili ilaçların özel bir bölümünü oluşturur. Genel anestezikler ve çeşitli hipnosedatif ilaçlar gibi santral sinir sisteminde genel depresyon yapan bütün ilaçlar; bilinci belirgin derecede bozan veya yitirten yüksek dozlarda antikonvülsan etki yaparlar. Antiepileptikler esas itibariyle epilepside görülen konvülsiyon tiplerine karşı etkili olan ve genellikle fazla bir sedasyon yapmaksızın epilepsi nöbetlerini önliyen ilaçlardır. Yukarıda sayılan ilaç grupları gibi SSS'de selektif olmayan yaygın bir depresyon yapmazlar (istisnalar dışında); bu ilaçların çoğu selektif ve epileptojenik nöronlara kısıtlı depresyon yaparlar.

Antiepileptik ilaçlarla tedavi, epilepsiye karşı halen mevcut **en önemli tedavi olanağını** teşkil eder. Bu ilaçlar epilepsi tedavisinde tutarıkları önlemek için (profilaktik olarak) ağız yolundan **uzun süre (yıllarca)** kullanılırlar. Genellikle, verildikleri sürece nöbet oluşmasını önleyebilirler.

Epilepsi tedavisi denilince **profilaktik "tedavi" anlaşılmalıdır.** Nöbet sırasında verilmezler; nöbetler (tutarıklar) zaten kısa sürdüğü için kendiliğinden geçerler. Bunun bir ayrıcası, **status epileptikus** adı verilen uzun süren konvülsif nöbetin ilaçla tedavisidir. Epilepsinin radikal tedavisini sağlamaları olağan değildir.

Bir hastada birkaç nöbet tipinin birlikte bulunması sık görüldüğünden, bu hastalarda **iki veya daha fazla antiepileptik ilacın** aynı zamanda kullanılması **gerekebilir.** Bazen de tek bir ilaçla (monoterapi ile) iki farklı nöbet türü tedavi edilebilir. Örneğin absans olgularının yaklaşık % 50'sinde jeneralize tonik–klonik tutarıklar (grand mal) da bulunur; bunlarda etosüksimide ilave olarak, grand mal'a etkili olan fenitoin verilmesi sakıncalıdır; çünkü absans nöbetlerini sıklaştırabilir. O nedenle söz konusu durumda tek başına sodyum valproatla, iki farklı tutarık türü kontrol altına alınabilir. Bazı hastalarda ise bir epilepsi türü tek ilaçla yeterince tedavi edilemediği için ikinci bir ilaçla kombinasyon gerekebilir.

Antiepileptik ilaçlar epilepsi türlerinden sadece bir kısmına karşı etkili olduklarından, tedaviye başlamadan önce, hastada hangi tür epilepsi bulunduğunu **tanılamak ve karma tutarıkların bulunup bulunmadığını saptamak gerekir.** Tanının sonucuna göre en uygun ilaç verilir. Bu ilacın, alınan sonuca ve hastanın dayancına göre olağan doz aralığının üst sınırına yakın dozlarda kullanılması gerekir. Başlangıçta doz ayarlandıktan sonra idame dozuna geçirilir. Tedavinin başlangıcında, ilacın terapötik etkinliğini değerlendirirken hatırda tutulması gereken önemli bir nokta, antiepileptik ilaçların eliminasyon yarılanma ömürlerinin genellikle uzun olması ve kanda etkin plato (kararlı durum) konsantrasyonuna erişmek için birkaç günlük ve bazı ilaçlarla bir veya birkaç haftalık süre **(plato süresi)** geçmesidir. Bu süre kural olarak eliminasyon yarılanma ömrünün 4-5 katı kadardır (bkz. 7. Konu). Etkinin bu süreden önce ortaya çıkması beklenmemelidir. Doz artırıldığında, yeni doza bağlı etkinliğin görülmesi için de aynı sürenin geçmesi gerekir. Görece sık görülen epilepsi türlerinde ilaç tercih sırası Tablo 68.2'de ve sık kullanılan ilaçların etkin serum konsantrasyonları, ortalama eliminasyon yarılanma ömürleri ve plato süreleri Tablo 68.3'te gösterilmiştir. Ayrıca status epileptikus tedavisi için kullanılan ilaçların dozları Tablo 68.4'te belirtilmiştir.

Antiepileptik ilaçların dozunun ayarlanmasında **plazma ilaç düzeyinin izlenmesi** tavsiye edilir; bu tavsiye bu grup ilaçlarla, diğer grup ilaçların çoğunda olduğundan daha önemlidir. Çünkü epilepside hekimin gözünün önünde bulunan ve alınan klinik sonuca bakarak dozun hemen ayarlanmasına olanak veren her an gözlenen bir bozukluk yoktur (EEG'de bozukluğun eşlik ettiği bazı tutarık türleri hariç); ne zaman ortaya çıkacağı belli olmayan ve görece seyrek ortaya çıkan nöbetlerin önlenmesi sözkonusudur. Bu nedenle klinik gözleme bakarak doz ayarlama, aylarca yetersiz dozda ilaçla boş yere tedavi yapılmasına yol açabilir. Türkiye'de antiepileptik ilaçların plazma düzeyinin ölçümü halen az yerde yapılabilmektedir.

Antiepileptik ilaçlarm kesilmesi sorunu

Antiepileptik ilaç tedavisi uygulananlarda, peşpeşe en az 2 yıl (tercihan 4 yıl) hiç tutarık meydana gelmedi ise ve EEG'de epileptiform aktiviteler devam etmiyorsa, bazı idiyopatik jeneralize epilepsi sendromu gibi özel durumlar dışında tedavi genellikle kesilebilir. Ayrıca çeşitli yan tesirlerin veya kontrindikasyon teşkil eden durumların ortaya çıkması ilacın kesilmesini gerektirebilir. İlacm birden kesilmesi, tutarık epizodlarının sıklığını ve şiddetini artırabilir. Bu ilaçlar birden değil, günlük doz giderek azaltılmak suretiyle basamaklı şekilde yavaş kesilmelidir. Özellikle fenobarbital ve türevleri ve benzodiazepin türevi antiepileptikler gibi uzun süre kullanıldığında fiziksel bağımlılık yapan ilaçların kesilmesinde bu durum sıklıkla görülür. Adı geçen ilaçların kesilmesi, **fiziksel bağımlılık oluşmuş olması** nedeniyle, normal kimselerde bile konvülsiyonlu yoksunluk sendromuna neden olabilir. Absans tedavisinde kullanılan ilaçların kesilmesi genellikle sorun oluşturmaz.

Yukarıda belirtilen koşul gerçekleşip de ilacın kesilmesine karar verildikten sonra ilacın dozu giderek azaltılır; bu işleme **yamuklama ("tapering")** adı verilir. Doz azaltmaya başlama ile ilacı kesme arasındaki süre çeşitli kaynaklarda birden kesme ile iki yıl arasında değişir. Bu süre çeşitli yayınlarda genellikle 3–6 aydır. Bu sırada tutarık nüksetmesi insidensi % 40'ın altında bulunmuştur. Toplam 149 epilepsili çocukta yapılan bir incelemede doz azaltma süresi sırasında ve ilaç kestikten sonra tutarık nüksetme insidensinin, 6 hafta içinde yapılan yamuklama ile 9 ayda yapılanı arasında fark göstermediği saptanmıştır (Tennison ve diğ., 1994).

İki antiepileptik ilaç almakta olanlarda, ciddi bir reaksiyon nedeniyle (örneğin alerjik reaksiyon gibi) bir ilacı hemen kesmek gerekirse beraberinde verilen diğer antiepi-

leptik ilacın dozunu yükseltmek suretiyle ilaç kesilmelidir. Eğer kesilecek ilaçla beraber başka bir antiepileptik verilmiyorsa, ilacı kesmeden önce, onun yerini tutan bir ilaç hemen yüksek dozda verilmeye başlanır..

Status epileptikusun tedavisi

Başlangıçta, hastanın bir yerinde hasar oluşmaması için pozisyonuna dikkat edilir, oksijen verilmesi dahil solunumu desteklenir, kan basıncı izlenir ve hipoglisemi varsa düzeltilir. Alkol kötüye kullanımı ile ilişkili ise parenteral 100 mg tiamin injekte edilir. Piridoksin eksikliği halinde piridoksin injekte edilir.

İlk amaç hastanın solunum ve dolaşım fonksiyonlarının düzenlenmesidir. Hava yolunun kontrolü ve solunumun düzenlenmesi etkili maske solunumu veya endotrakeal yol ile sağlanmalıdır. Glukoz, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, hemogram, antiepileptik ilaç düzeyleri değerlendirmeleri için kan alınmalıdır. Hipoglisemiden kuşku duyuluyorsa 50 ml i.v. glukoz (%50 glukoz solüsyonu) verilmelidir. Yirmidört aylıktan daha küçük olan çocuklarda i.v. piridoksin 100-200 mg uygulanmalıdır.

Status epileptikusun antiepileptik ilaçlarla tedavisi için *lorazepam, o yoksa diazepam tercih edilir.* Lorazepamın intraserebral yarılanma ömrünün diazepama göre daha uzun olması uygulamada avantaj sağlamasına neden olur. Lorazepam erişkinlerde başlangıçta intravenöz olarak, 4 mg, 2 dakikadan daha uzun bir sürede (veya 0.1 mg/kg dozunda, 2 mg/dk hızında) verilmelidir. Beş dakika sonra nöbetler devam ediyorsa ek doz olarak 4 mg tekrar verilebilir. **Lorazepam** diazepamdam daha uzun etki süresine sahiptir ve daha yüksek oranda etkilidir. Yavaş intravenöz injeksiyonla 4 mg dozunda (çocuklarda 2 mg) verilir. **Diazepam** injekte edildiği veni tahriş edebilir ve tromboflebit yapabilir. Dikkatli bir şekilde intravenöz injeksiyonla verilir. Solunum depresyonu riski nedeniyle, resüsitasyon olanağı olmayan durumlarda küçük dozda (5-10 mg) ve yavaş injekte edilmelidir. Resüsitasyon olanağı varsa 10-20 mg verilir. İnjeksiyon hızı dakikada 5 mg'ı geçmemelidir. İlk doz gerekirse 30-60 dakika sonra tekrarlanabilir. Gerekiyorsa sonra i.v. infüzyonla günlük maksimal doz olan 3 mg/kg'ı geçmemek üzere 24 saat boyunca diazepam verilerek tedaviye devam edilir. Çocuk dozu 200-300 mikrogram/kg veya yaş başına 1 mg'dır. Mililitrede 2.5 mg diazepam içeren solüsyonu, injeksiyon için belirtilen dozda rektal olarak uygulanabilir. Rektal yoldan doz erişkinler ve 10 kg'm üstündeki çocuklar için 500 mikrogram/kg'dır (1 kezde en fazla 30 mg). Gerekirse 12 saat sonra bir doz daha verilir.

Bir başka seçenek de **klonazepam**'dır. 0.025 mg/kg kadar, 1 mg/5dakika hızında verilebilir. İntravenöz ilaç

TABLO 68.2
Görece sık görülen epilepsi türlerinde ilaçların genel tercih sıraları

EPİLEPSİ TÜRÜ	Ençok tercih edilenler	İkinci sıra ilaçlar
I. JENERALİZE OLAN FOKAL TUTARIKLAR	Karbamazepin Okskarbazepin Lamotrijin Sodyum valproat Levetirasetam	Klabazam Levetirasetam Gabapentin, pregabalin, topiramat, tiagabin Zonisamid
II. JENERALİZE TUTARIKLAR		
1. Tipik Absans (petit mal)	Etosüksimid Sodyum valproat	Klonazepam hamotrijin Klorazepat Diazepam Trimetadion Asetazolamid
2. Jeneralize tonik–klonik tutarıklar (grand mal)	Karbamazepin Lamotrijin Sodyum valproat	Klobazam Levetirasetam Okskarbazepin Topiramat
3. Myoklonik tutarıklar	Sodyum valproat Klonazepam Levetirasetam L–5–hidroksitriptofan	Lamotrijin Topiramat Pirasetam
4. Atipik absans, atonik ve tonik tutarıklar	Lamotrijin Sodyum valproat Klonazepam	Klobazam Etosüksimid Topiramat Levetirasetam

Kayaalp, 2011'den telif hakkı sahibinin izniyle alınmıştır.

uygulanması her zaman kolay olmayabilir. Bu durumda **intramüsküler veya bukal ya da intranazal 10 mg midazolam veya rektal 20 mg diazepam** tercih edilebilir. **Klonazepam** büyük bir vene 30 saniye sürecek şekilde yavaş i.v. injeksiyonla veya i.v. infüzyonla 1 mg verilir ve gerekirse tekrarlanır. **Midazolam** ağız boşluğuna (bukal) 10 mg dozunda bir kez uygulanabilir; İntranazal olarak 200 mikrogram/kg dozunda da verilebilir.

Benzodiazepinlerin kısa etki süreleri nedeni ile, onlar yerine daha uzun etkili bir antikonvülsan olan ve sedasyon yapmayan **sodyum fenitoin** tercih edilebilir. Bu ilaç fizyolojik serum içinde (kan basıncı ve EKG izlenerek) başlangıçta yükleme dozu olarak yavaş i.v. injeksiyon veya i.v. infüzyonla erişkinlerde 15-20 mg/kg, 50 mg/dakika hızında (yaşlılarda 20 mg/dakika) uygulanır; çocuklarda ise başlangıçta 20 mg/kg yükleme dozunda, 25 mg/dakika hızında verilir, sonra idame dozu olan günde 5-10 mg/kg dozuna geçilir (maksimum 300 mg/gün) (Joint Formulary Committee, 2011). Hipotansiyon, kalpte iletim bloğu ve ventriküler fibrilasyon gibi yan etkileri söz konusu olabilir. Bu dozun uygulanması 20-30 dakika sürebilir. Daha sonra idame dozu olarak 6-8 saatte bir yaklaşık 100 mg yavaş i.v. injeksiyonla verilir. İdame sırasında plazma fenitoin düzeyi izlenmelidir. Fenitoine alternatif olarak ***fosfenitoin*** de kullanılabilir. Başlangıçta bu ilaç 20 mg (fenitoin eşdeğeri)/kg yükleme dozunda, 100-150 mg/dakika hızında i.v. infüzyonla verilir. Yükleme dozundan 12 saat sonra günde 4-6 mg/kg'lık i.v. veya i.m. idame dozuna geçilir. Daha az venöz irritasyon yapar ve ekstravazasyonunda nekroz riski yoktur.

İntravenöz **valproik asid** 20-30 mg/kg yükleme dozunun ardından 3-6 mg/kg/dakika hızında i.v. infüzyonla nöbet tipine göre fenitoin yerine verilebilir.

Bu ilaçlara yanıt alınmazsa yoğun bakım koşulları altında intravenöz tiopental, midazolam veya propofol **genel anestezik dozda** kullanılabilir.

İlk aşama tedavisinde durdurulmayan nöbetleri, **refrakter-dirençli status** olarak adlandırılır. Hastaların yaklaşık %20-30'u bu gruba dahildir.Bu durumda kullanılacak ilaçlar arasında midazolam, propofol, fenobarbital, pentobarbital, ketamin ve genel inhalasyon anestezikleri bulunur.

Midazolam daha az hipotansiyon,ve kardiyorespiratuvar depresyona yol açtığı için 0.2 mg/kg intravenöz bolustan sonra 0.2-0.4 mg/kg'lık boluslar nöbetler durana kadar 5 dakikada bir toplam 2 mg/kg'lık maksimal yükleme dozuna ulaşana dek tekrarlanır. Sonra 0.1-0.6 mg/kg/saat hızında i.v. infüzyonla devam edilir. Birkaç gün içinde tolerans gelişeceğinden kısa süreli tedavide etkilidir. Çocuklarda 6 ayın altında 0.1-0.4 mg/kg/dakika, 6-12 ay arası 0.15-0.3 mg/kg/dakika ve daha büyüklerde 2.3 mg/kg/dakika hızında infüze edilir.. Hala nöbetler devam ediyorsa propofol veya pentobarbital'a geçilir (sonuncu ilaç Türkiyede yoktur).

Propofolun yükleme dozu 1-2 mg/kg'dır; nöbetler durana kadar 3-5 dakikada bir 1-2 mg/kg olarak, toplam 10 mg/kg'lık maksimal doza ulaşana kadar tekrarlanır. İnfüzyona ise 2 mg/kg/saat hızında (hız aralığı 1-15 mg/kg/saat) şeklinde 12-24 saat devam edilir. Çocuklarda **rabdomyolize** yol açtığından kanda kreatin fosfokinaz düzeyi izlenmelidir. Gerekirse saatte %5 oranında azaltılarak kesilmelidir. Pankreatit geliştirme riski vardır. Nöbetler devam ediyorsa midazolam eklenebilir.

Fenobarbital injeksiyonluk suda 10 kez seyreltilerek başlangıçta 10 mg/kg yükleme dozunda (maksimum 1 g), 100 mg/dakikayı aşmayan bir hızla i.v. infüzyonla uygulanır. Yarılanma ömrü uzun olduğu için uzun süre hastanın bilinç durumunu etkileyebilir. Bu nedenle ilk seçenek olarak tercih edilmez.

Tiopental hızlı uygulanabilen ilaçtır. Tiopental'e 100-250 mg, 20 saniye içinde bolus olarak verilmek suretiyle başlanır. Her 2-3 dakikada bir 50 mg'lık boluslar nöbetler kontrol edilene kadar tekrarlanır.

İnfüzyonlar klinik nöbetler ve elektrografik nöbetler en az 12-24 saat durduktan sonra yavaşça azaltılarak 24 saatte kesilir.

Miyoklonik statusta klonazepam, valproik asit, pirasetam veya levetirasetam kullanılabilir. Nazogastrik tüp aracılığı ile **topiramat** da dirençli status epileptikusta verilebilir.

TABLO 68.3

Epilepsi tedavisinde sık kullanılan ilaçların optimal, etkin serum konsantrasyonları, yarılanma ömürleri ve plato süreleri (uygulamaya başlandıktan sonra etkin serum konsantrasyonuna erişmek için geçen süreler)[1]

İlaç	Optimal etkin konsantrasyon (mikrogram/ml)	Ortalama yarılanma ömrü, erişkin/çocuk (saat)	Platoya erişme süresi (gün)
Etosüksimid	40–120	55/30	7–10
Fenitoin	10–20	24/20[2]	7–8[3]
Fenobarbital	15–30	120–144/72–96	21<
Karbamazepin	6–12	12/8	3–4
Klonazepam	0.013–0.072	23–34/23	6
Primidon	8–12	15/8	4–7
Sodyum valproat	50–100	15/14	1–4

1. AMA, 1986 ve Goldensohn ve diğ., 1989'dan yararlanarak hazırlanmıştır. Bazı ilaçların eliminasyon yarılanma ömrü kombine tedavide ilaç etkileşmesi nedeniyle değişebilir.
2. Non-lineer kinetik (bak. 6. Konu) gösterdiği için dozla ilişkili olarak $t_{1/2}$ artar.
3. Eliminasyon yarılanma ömrüne bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Gebelikte antiepileptik ilaç kullanılması

Hem epilepsi ve hem de antiepileptik tedavi gebelikte bazı sorunlar yaratır. Epileptik olan ve ilaçla tedavi görmeyen gebelerden doğan bebeklerde **malformasyonlu doğum oranı**, epileptik olmayan kadınlardakine göre yaklaşık **iki kez daha yüksek** bulunmuştur; ancak epileptik kadın gebeliği sırasında nöbet geçirmezse malformasyonlu doğum riskinde artma olmaz. Epileptik kadınların yaklaşık % 40'ında gebelik sırasında nöbet sıklığı artar; % 50'sinde değişmediği ve % 10'unda azaldığı bulunmuştur.

Kural olarak gebelik sırasında, bazı risklere karşın, antiepileptik tedavi sürdürülür; ancak son 2–3 yıl içinde nöbet geçirmeyenlerde gebelikten en az 6 ay önce ilaç kesilebilir. Antiepileptikler içinde **teratojenik etki potansiyeli en yüksek olanlar**, en başta **trimetadion** olmak üzere **fenitoin ve valproik asid**'dir; gerçekte bütün antiepileptiklerin teratojenik etki potansiyeli olduğu kabul edilir. Bundan fenobarbital hariç tutulabilir. Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbitalin gebelikte metabolizmaları arttığı için dozlarının yükseltilmesi gerekir. Gebeliği sırasında antiepileptik ilaç kullanan kadınlardan doğan bebeklerde malformasyon oranı araştırıcı gruplarına göre değişmek üzere % 0'dan % 30'un ötesine kadar değişir. Görülen malformasyonlar genellikle sinir sistemi, damak ve kalp ile ilgilidir. Japonya'da Nakane ve diğ. (1980) tarafından yapılan bir incelemede aşağıdaki malformasyon oranları bulunmuştur:

Gebe ilaç almadı ve nöbet geçirmedi ise	% 1.8
İlaç almadı, fakat nöbet geçirdi ise	% 2.6
İlaç aldı, fakat nöbet geçirmedi ise	% 11.5
İlaç aldı ve nöbet geçirdi ise	% 12.7

Gebeliği sırasında fenitoin kullanan kadınlardan doğan bebeklerin bazılarında görülen **fenitoin sendromu**nun belirtileri şunlardır: kranyofasiyal anomaliler (kısa burun gibi), tırnak ve distal falanks hipoplazisi, gelişme gecikmesi, mental retardasyon ve ekstremite ve kalp defektleri; ancak bu bozuklukların hepsinin ilaca bağlı olması tartışmalıdır. Karbamazepin alan gebelerden doğan bebeklerde de benzer bozukluklar görülür. **Trimetadion sendromu**nda gelişme gecikmesi, kulak kepçesi, damak ve diş anomalileri ile konuşma bozuklukları görülür; kaşlar V–şeklinde olabilir. Bu ilacı alan gebelerde sık olarak düşük olur. **Sodyum valproat** nöral boru defektleri (spina bifida gibi), damak ve böbrek bozukluğu yapar. Nöral boru bozukluğu gebeliğin 20. haftasından önce amniyosentezle alınan amniyon sıvısında **alfa–fötoprotein** bakılarak farkedilebilir ve oluşmuşsa tıbbi aborsiyon yapılabilir.

Trimetadion gebelikte hiç kullanılmamalıdır; sodyum valproat'tan mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır.

Yeni antiepileptik ilaçlar hakkında henüz yeterli bilgi yoktur. Politerapi tercih edilmemelidir. En düşük dozda, nöbet kontrolünü sağlayan ve nöbet tipine en uygun tek ilaç önerilmelidir. Yavaş salımlı preparatların, mümkünse 3-4 doza bölünerek alınması tavsiye edilmelidir.

Planlı bir gebelikte tedavi ile ilgili her değişiklik 6 ay önce yapılmalıdır. **Nöral tüp bozukluğuna karşı** hastaya gebe kalmadan 1-3 ay önce **ağızdan folik asid** verilmeye başlanmalı ve döllenme sonrası en az 12 hafta devam edilmelidir. Çocuk doğurma yaşındaki tüm kadınlara tavsiye edilen folik asid dozu 0.4-0.6 mg/gün olup, nöral tüp bozukluğu riski olan kadınlarda 4-5 mg/gün'dür.

Uterusta gebelik boyunca antiepileptik ilaçlara maruz kalan yenidoğanda K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar olabilir. Bunlar, doğumdan sonra 2. ve 5. günler arasında ortaya çıkan *fizyolojik vitamin eksikliğine bağlı kanamaya göre erken başlarlar* (doğumdan sonraki ilk gün). Önlenmesi için anneye doğumdan önce ve yenidoğana doğumdan sonra K_1 vitamini (fitonadion) injeksiyonu yapılır (bkz. 91. Konu). Taze dondurulmuş plazma, faktör II, VI, IX ve X konsantratları uygulanabilir (bkz. 46. Konu).

Antiepileptikler fötal dolaşıma geçerler ve göbek kordonundan alınan kanla anne kanındaki konsantrasyonları aynı bulunmuştur.

Anne sütüne de geçerler; ancak bebekte uyuklama ve emmeye isteksizlik oluşturacak kadar fazla bir depresyon oluşmazsa, annenin emzirmeden vazgeçmesi tavsiye edilmez.

CERRAHİ TEDAVİ

Antiepileptik ilaçlarla nöbetlerin ancak %60-80'i kontrol altına alınabilmektedir. Bunların dışındaki ilaca dirençli hasta grubunda epilepsi cerrahisi gündeme gelebilir. Nöroloji, nöroradyoloji, nöroşirürji, psikiyatri, nöropsikoloji, nükleer tıp ve patoloji birimlerinin ortak inceleme ve değerlendirmeleri sonucunda ortak bir karara varılır. Epilepsi cerrahisi için en sık olarak dikkate alınan ve operasyon sonrası nöbetsiz kalma olasılığı en yüksek olan hasta grubu mezial temporal lob epilepsisi sendromu olanlardır. Bu hastalarda **temporal lobektomi** uygulanmaktadır.

Eğer epileptojenik odak olarak **beyinde yapısal bir lezyon** saptanmışsa ve bunun rezeksiyonu sonrası herhangi bir sekel kalma olasılığı yoksa, bu hastalarda da **lezyonektomi** yapılabilir.

Hemisferektomi de tek hemisferinde yaygın hasarı olan ve elektrofizyolojik bulguları bu hemisfere işaret eden hemiparetik hastalarda tercih edilen bir cerrahi şeklidir.

Eğer iki hemisferde de yaygın epileptojenik odak belirlenmişse ve hastada sık düşmelerle birlikte olan ilaca dirençli nöbetler varsa, **kallozotomi** yapılabilmektedir.

Ayrıca cerrahi olarak çıkarılabilecek bir odak yoksa, cerrahi uygulanmış, ama başarısız olmuşsa veya hasta ameliyat olmak istemiyorsa **vagal sinir stimülasyonu** denenebilir.

Tümör, abse, nedbe dokusu ve benzerleri gibi **lokal lezyonlara bağlı epilepsilerde** cerrahi tedavi yapılabilir. Bazı temporal lob epilepsilerinde de cerrahi girişimle lezyonlu temporal lobun ön ve medyal kısmı çıkarılmak suretiyle olguların çoğunda tutarıklar tamamiyle ortadan kaldırılabilir. Temporal lob epilepsilerinde cerrahi girişim, tutarıkları ilaçla kontrol altına almak mümkün olmadığı takdirde başvurulacak son çareyi teşkil eder.

Yukarıda sayılan özel durumlar dışında epilepsinin cerrahi tedavisi söz konusu değildir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **FENİTOİN-SODYUM MÜSTAHZARLARI.**
   - Epanutin Kapsül (Pfizer): 100 mg fenitoin sodyum, 100 kapsül/kutu
   - Epanutin Ready Mixed Ampul (Pfizer): 250 mg/5 ml, 5x 5 ml ampul/kutu
   - Epdantoin (Embil): 100 mg çentikli tablet, 100 tablet/kutu
   - Hidantin Tablet (Yeni Recordati İlaç): 100 mg fenitoin sodyum, 80 tablet/kutu
2. **FENOBARBİTAL MÜSTAHZARLARI.**
   - Bak 60. Konunun sonu.
3. **PRİMİDON ve BARBEKSAKLON MÜSTAHZARLARI.**
   - Mysoline (AstraZeneca): 250 mg primidon, 30 tablet/kutu
4. **SÜKSİNİMİD TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI.**

a) **Etosüksimid müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
5. **TRİMETADİON MÜSTAHZARLARI.**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
6. **KARBAMAZEPİN MÜSTAHZARLARI**
   - Karbalex Retard Tablet (Liba):300 mg ve 600 mg karbamazepin , 50 tablet/kutu
   - Tegretol Tablet (Novartis): 200 mg karbamazepin 24 ve 160 tablet/kutu
   - Tegretol CR Divitab Tablet (Novartis): 200 mg ve 400 mg karbamazepin, 20 tablet/kutu
   - Tegretol CR Divitab Tablet (Novartis): 100 mg karbamazepin / 5 ml, 100 ml şişe/kutu
   - Teril CR Tablet (Zentiva): 200 mg ve 400 mg'lık karbamazepin , 20 tablet/kutu
7. **OKSKARBAZEPİN MÜSTAHZARLARI:**
   - Epsile Divitab Film Tablet (Biopharma): 150 mg, 300 mg ve 600 mg okskarbazepin, 50 tablet/kutu
   - Oxilepsi Divitab Film Tablet (Zentiva): 300 mg ve 600 mg okskarbazepin, 50 tablet/kutu
   - Trileptal Film Tablet (Novartis): 150 mg, 300 mg ve 600 mg okskarbazepin, 50 tablet/kutu
   - Trileptal Oral Süspansiyon (Novartis): 60 mg okskarbazepin/ml, 250 ml şişe/kutu
8. **BENZODİAZEPİN TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI.**

a) **Klonazepam müstahzarları:**
   - Rivotril Tablet (Deva): 2 mg klonazepam, 30 tablet/kutu.
   - Rivotril Damla (Deva): 2,5 mg klonazepam/ml, 10 ml şişe/kutu

b) **Diazepam müstahzarları:**
   - Bak. 59. Konunun sonu.
9. **SODYUM VALPROAT MÜSTAHZARLARI**
   - Convulex-CR Tablet (Liba): 300 mg' ve 500 mg sodyum valproat, 50 tablet/kutu
   - Convulex Enterik Kapsül (Liba): 150 mg, 300 mg ve 500 mg sodyum valproat , 60 kapsül/kutu
   - Convulex Pediatrik Şurup (Liba):50 mg sodyum valproat/ml pediatrik şurup, 100 ml şişe/kutu
   - Depakin Enterik Kaplı Tablet (Sanofi Aventis): 200 mg ve 500 mg sodyum valproat, 40 tablet/kutu
   - Depakin Chrono BT Uzun Etkili Film Tablet (Sanofi Aventis): 500 mg sodyum valproat, 30 tablet/kutu
   - Depakin Oral Solüsyon (Sanofi Aventis): 200 mg sodyum valproat/ ml , 40 ml şişe/kutu
   - Depakin Enjeksiyon İçin Liyofilize Toz İ.V. (Sanofi Aventis): 400 mg sodyum valproat/ 4 ml, 4 flakon/kutu
10. **YENİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI.**

a) **Vigabatrin müstahzarları:**
   - Sabril Film Tablet (Sanofi Aventis) : 500 mg vigabatrin, 100 tablet/kutu
   - Sabril Saşe (Sanofi Aventis): 500 mg vigabatrin, 50 poşet/kutu

b) **Lamotrigin müstahzarları:**
   - Lamictal DC Çözünür Çiğneme Tableti (GlaxoSmithKline): 5mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg ve 200 mg vigabatrin, 30 tablet/kutu

c) **Gabapentin müstahzarları:**
   - Gabaset Kapsül (Biofarma): 100 mg gabapentin, 20 kapsül/kutu; 300 mg ve 400 mg gabapentin , 50 kapsül/kutu
   - Gabaset Kapsül (Biofarma): 600 mg ve 800 gabapentin, 50 tablet/kutu
   - Gabtin Kapsül (Zentiva): 100 mg gabapentin, 20 kapsül/kutu; 300 mg ve 400 mg gabapentin , 50 kapsül/kutu
   - Neurontin Kapsül (Pfizer): 100 mg gabapentin, 20 kapsül/kutu
   - Neurontin Çentikli Film Tablet (Pfizer): 600 mg ve 800 mg gabapentin, 50 tablet/kutu

d) **Topiramat müstahzarları:**
   - Topamax Film Tablet (Janssen Cilag): 25 mg,50 mg, 100 mg ve 200 mg topiramat, 60 tablet/kutu
   - Topamax Sprinkle Mikropellet Kapsül (Janssen Cilag): 15 mg ve 25 topiramat, 60 kapsül/kutu
11. **PİRASETAM MÜSTAHZARLARI:**
   - Cerebrofil Ampul İ.M./İ.V. (İ.E. Ulagay): 1 g pirasetam /5ml , 12x 5 ml ampul/kutu
   - Nootropil Film Tablet (UCB Pharma): 800 mg pirasetam, 30 tablet/kutu ; 1200 pirasetam, 40 tablet/kutu
   - Nootropil Ampul (UCB Pharma): 1 g pirasetam /5ml, 12x 5 ml ampul/kutu
   - Nootropil Şurup (UCB Pharma): 200 mg pirasetam/ ml, 200 ml şişe/kutu
   - Nörotrop Film Tablet (Koz İlaç): 800 mg pirasetam, 30 tablet/kutu
12. **DİĞER İLAÇ MÜSTAHZARLARI.**

a) **Bebeklerin myoklonik spazmalarına karşı kullanılan ilaç müstahzarları:**

i) **Kortikopropin (ACTH) müstahzarları:**
   - Bak. 78. Konunun sonu.

ii) **Glukokortikoid ilaç müstahzarları:**
   - Bak. 78. Konunun sonu.

69. Konu

PARKİNSON HASTALIĞININ VE DİĞER HAREKET BOZUKLUKLARI İLE ALZHEİMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

S. Oğuz KAYAALP ve Turgay DALKARA

Parkinson Hastalığı ve Sekonder Parkinsonizm Durumları Hakkında Genel Bilgi • Parkinson Hastalığında Nigrostriatal Dopaminerjik Sistemdeki Temel Değişiklikler • İlaçla Tedavi Yaklaşımının Esasları • Sınıflandırma • I. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar • 1. Dopaminerjik Etkinliği Artıran İlaçlar • Levodopa • Kombine Levodopa Müstahzarları • Yan tesirleri • Bromokriptin mezilat • Lizurid • Diğer ergot türevleri (ergolinler) • Amantadin • Selejilin • Tolkapon • 2. Santral Etkili Antikolinerjik İlaçlar • 3. Diğer İlaçlar • Cerrahi Tedavi • II. Diğer Hareket Bozuklukları ve Tedavisinde Kullanılan İlaçlar • Distoniler • Esansiyel Tremor • Kore • Tikler • Myoklonuslar • Tardif Diskinezi • III. Alzheimer Hastalığı ve Tedavisinde Kullanılan İlaçlar • Donezepil • Rivastigmin • Galantamin • Memantin • Yardımcı ilaçlar ve kullanılması kontrindike olan ilaçlar • Müstahzar Örnekleri

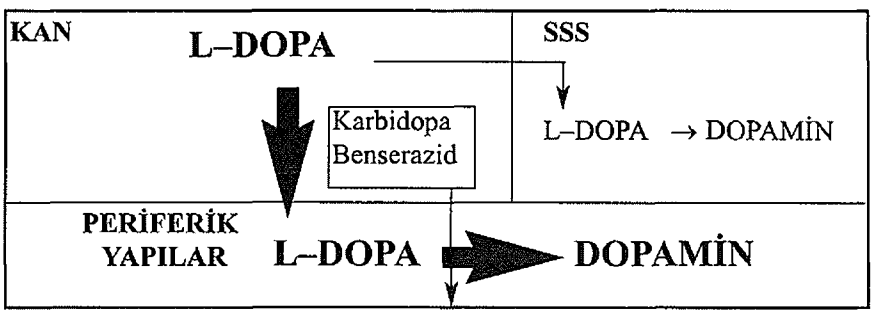
Parkinson hastalığı ve ikincil (sekonder) parkinsonizm durumları hakkında genel bilgi

Parkinson hastalığı beyinde nigrostriatal dopaminerjik yolağın nöronlarının sayıca azalmasına bağlı olarak bazal gangliyonlardaki (özellikle corpus striatum'daki) nöromediyatör dopaminin fazla azalması sonucu gelişen kronik idiopatik bir hastalıktır. Görece sık görülen bir nörolojik hastalıktır; A.B.D. istatistiklerine göre yıllık yeni olgu sayısı 100.000 kişide yaklaşık 20'dir. Aşağıdaki **dört ana belirti** ilÄ kendini gösterir: (i) İsteğe göre hareket yapma olanaksızlığı veya hareketlere başlamada zorluk, hareketlerde yavaşlama (**bradikinezi**), maske yüz **(mimik azalması/bradimimi)**, (ii) Çizgili kaslarda **rijidite**, (iii) İstirahat halinde oluşan karakteristik **tremor** (genellikle 4–6 Hertz frekansında ve "hap yuvarlama" biçiminde) ve (iv) **Postüral instabilite, donakalım (akinezi) ve yürüme** bozukluğu (öne eğik, ayakları sürüyerek ve kolları sallamadan yürüme). Genellikle orta ve ileri yaşlarda belirir; olgu-

A

BELİRTİLERİ AZALTANLAR		PARKİNSON BELİRTİLERİ	ARTIRANLAR
DOPAMİNERJİK ETKİNLİĞİ ARTIRANLAR	KOLİNERJİK ETKİNLİĞİ BLOKE EDENLER	AKİNEZİ BRADİKİNEZİ RİJİDİTE SANTRALTREMOR POSTÜRAL BOZUKLUKLAR	KOLİNERJİK İLAÇLAR – Fizostigmin ANTİDOPAMİNERJİK İLAÇLAR – Nöroleptik ilaçlar – Metoklopramid – Rauwolfia alkaloidleri – Flunarizin
– Levodopa – Bromokriptin – Lizurid – Pergolid – Selejilin – Amantadin – Tolkapon – Apomorfin DENEYSEL: – Trisiklik antidepresanlar – Piribedil – 5– HTF	ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR		

B



Şekil 69.1. A) Parkinson hastalığının ana belirtileri ve bunları düzelten ve ağırlaştıran kimyasal etkenler.
B) L–dopa'nın metabolizması ve vücuttaki dağılımı; Benserazid ve karbidopa gibi dekarboksilaz inhibitörleri SSS'ne giremezler; periferde L–dopa'dan dopamin oluşumunu azaltarak daha fazla L–Dopa'nın SSS'ne girmesini sağlarlar. Periferde oluşan dopamin SSS'ne giremez.

ların ekserisinde etiyoloji belli değildir (idiyopatik). Bazı maddelerle zehirlenmelerden (karbon monoksid, manganez, cıva, syanür, metanol, etanol ve MPTP gibi) sonra ve nöroleptik ilaçlarla uzun süren tedavi sırasında Parkinson hastalığına çok benzeyen bir sendrom **(ikincil parkinsonizm)** ortaya çıkabilir. Hastalığın çizgili kas tonus ve hareketlerinin kontrolunun bozulması ile ilgili **yukarıdaki temel belirtilerinden başka demans, depresyon, iyi tarif edilemiyen ağrı gibi duyusal bozukluklar, otonomik disfonksiyon, sık idrara gitme, kabızlık ve sebore gibi beirtileri de bulunabilir.**

Birincil (primer) Parkinson hastalığının idiyopatik (klasik) şeklinden başka seyrek görülen ailesel formları da vardır. Son yıllarda alfa-sinüklein ve parkin proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonların ailesel Parkinson hastalığının ortaya çıkmasına yol açtığı saptanmıştır. İlginç olarak alfa-sinüklein ve parkin, ailesel-olmayan idiyopatik Parkinson hastalarının beyinlerinde bu hastalık için patognomonik bir bulgu olan Lewy cisimciklerinin içinde, ubikitin (ubikuvitin/ubiquitin) ile birlikte saptanmıştır. Parkin'in bir E3 ubikuvitin ligaz olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular idiyopatik Parkinson hastalığında da ubikuvitin-proteazom yolunun bozuk olabileceği varsayımına yol açmıştır.

İdiyopatik Parkinson hastaları levodopa tedavisine iyi yanıt verirler. **Parkinson artı (+) sendromları** olarak tanımlanan bir grup hastalıkta ise levodopaya yanıt ya baştan itibaren iyi değildir, ya da hastalığın ilk yılı içinde kaybolur. Çoklu (mültipl) sistem atrofisi, progresif supranükleer paralizi (palsi), kortikobazal dejenerasyon bu gruba girer. Bu hastalıklarda Parkinsonizme ek nörolojik bulgular vardır ve patolojileri idiyopatik Parkinson hastalığından farklı özellikler gösterir. Atipik Parkinson belirtileri gösteren veya levodopaya iyi yanıt vermeyen hastalarda Parkinson artı sendromunu düşünmek gerekir.

Çizgili kasların normal tonus ve kasılmalarında kontrol görevi bulunan corpus striatum'da asetilkolin ve dopamin beynin diğer pek çok yerlerine göre fazla bulunur. Bu iki endojen madde bu yerdeki sinapslarda impuls aşırımında nörotransmiter ve nöromodülatör rolü oynarlar. Bunların striatumdaki nöronlar üzerinde zıt yönde etkileri vardır. Nigrostriatal dopaminerjik nöronlar **intrastriatal kolinerjik nöronları** inhibitör baskı altında tutarlar (bkz. Şekil 54.3). Parkinson hastalarında yapılan postmortem incelemelerde corpus striatum'da **dopamin içeriğinin ileri derecede azaldığı** görülmüştür.

Yukarıda belirtilen duruma göre Parkinson hastalarının striatumunda *kolinerjik* ve *dopaminerjik sistemlerin etkinliği arasındaki denge* kolinerjik etkinliğin lehine olarak bozulmuştur. Bundan dolayı Parkinson hastalığının tedavisinde esas itibariyle, ya **dopaminerjik etkinliği artıran ilaçlar** veya SSS'ne girebilen ve striatumda **kolinerjik etkinliği azaltan antikolinerjik ilaçlar** ya da bunların **kombinasyonu** kullanılır. Kullanılan bütün ilaçlar **palyatif tedavi** sağlarlar; alındıkları sürece hastalık belirtilerinde düzelme yapabilirler. Tedavi kesildikten bir süre sonra hastalık tablosu yeniden belirir; bu hastalıkta **ilaçla radikal tedavi halen mümkün değildir.**

Parkinson hastalığındaki **rijidite**'nin omurilikteki gama motor nöronlar üzerinden **talamus kaynaklı inhibitör** etkinin kalkmasına bağlı olması olasıdır. **Tremor** ise talamustaki nucleus ventralis intermedius thalami'nin aşırı etkinlik kazanmasına bağlıdır Parkinson hastalığında talamus aşırı derecede inhibe edilmiş olduğu halde adı geçen subtalamik nukleus ve striatumdaki pallidum'un internal bölümü aşırı aktiftir. Parkinson hastalığındaki **akinezi** internal pallidum'un aşırı etkin oluşu ile ilişkilidir.

Parkinson hastalığında nigrostriatal dopaminerjik sistemdeki temel değişiklikler : Parkinson hastalığı, hareketlerin ve çizgili kas tonusunun istenç–dışı kontrolundan ve optimizasyonundan sorumlu olan ve piramidal (kortikospinal) motor sistemden bağımsız, fakat onunla paralel şekilde çalışan *ekstrapiramidal motor sistemin hastalığı*dır. Bu sistemin omurilikteki motor nöronlarla direkt efferent ("output") veya direkt aferent ("input") bağlantısı yoktur; sistemin başlıca yapıları ve yolakları Şekil 69.2'de gösterilmiştir.

Parkinson hastalığında *primer bozukluğu*n, mezensefalonda yerleşmiş olan nigrostriatal dopaminerjik nöron somalarının toplandığı **substantia nigra**'nın *pars compacta*'sında olduğuna inanılmaktadır. Buradaki nöronların yıkılması sonucu, nöron sayısı ileri derecede azalmıştır. Nöron yıkımında, s. nigra'da meydana gelen aşağıdaki patolojik olayların rol oynadığı ileri sürülmüştür: (i) Toksik oksijen radikallerinin ve hidrojen peroksidin oluşumunda artma ("oksidatif stres"). (ii) Nöron membranında lipid peroksidasyonunun artması. (iii) Demir metabolizmasının bozulması, hücre-içi demir içeriğinin artması. ve Haber-Weiss reaksiyonu ile serbest radikal oluşmasının artması. (iv) İntraselüler Ca^{2+} homeostazının bozulması ve serbest Ca^{2+} düzeyinin artması (bu olayda kısmen eksitatör aminoasid nöromediyatörlerin [bkz. 54.Konu] etkinliğinin artması rol oynayabilir).

S. nigra'daki dopaminerjik nöronların yıkımı sonucu, bu nöronların aksonlarının sonlandığı **striatum (nucleus caudatus + putamen)**'deki dopaminerjik etkinlik belirgin şekilde azalır. Parkinson hastalığı belirtilerinin ortaya çıkması için striatumdaki dopamin düzeyinin **%80'den fazla bir azalma göstermesi gerektiği** saptanmıştır. Hastalığın başlangıcında ve klinik-öncesi (semptomsuz) döneminde **iki kompansasyon mekanizması** etkinlik kazanır. Bunlardan biri presinaptik bir mekanizmadır ve dopamin düzeyinin % 30'luk bir azalma göstermesi üzerine etkinlik kazandığı kestirilmiştir; bu mekanizma dopaminerjik uçlarda **dopamin turnoveri'nin** artmasıdır. Bunun göstergesi BOS'ta HVA/dopamin oranının yükselmesidir (HVA yani homovanilik asid dopamin'in ana metabolitidir). İkinci mekanizma hastalık başladıktan ve striatal dopamin düzeyi daha fazla bir azalma gösterdikten sonra etkinlik kazanır; bu mekanizma, striatumda postsinaptik dopamin **reseptör sıklığının artmasıdır** (reseptör "upregulation"u); bunun sonucu postsinaptik membranda dopamine karşı aşırı-duyarlık (supersensitivite) gelişir. Bu bir denervasyon supersensitivitesi olayıdır. Tedavi edilmemiş Parkinson hastalarının striatumundan postmortem alınan nümuneler

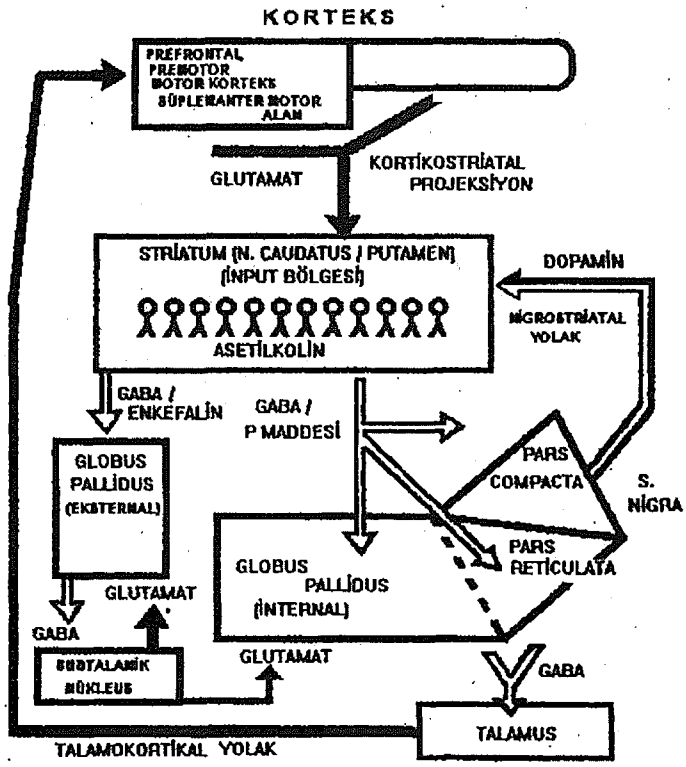
üzerinde radyoligand bağlama yöntemi ile yapılan incelemeler, dopamin D_2 reseptör sıklığının arttığını göstermiştir; levodopa tedavisi görenlerde ise azalma bulunmuştur. Postmortem incelemeler, Parkinson hastalarında nöron tahribinin ve buna bağlı striatal dopamin düzeyi azalmasının putamen'de, nucleus caudatus'takinden daha fazla olduğunu göstermiştir. *Putamen,* motor korteks bölgesinden glutamerjik aferent yolak alır ve globus pallidus ve talamus üzerinden premotor ve motor kortekse polisinaptik **efferent yolak** gönderir. Bu durum nedeniyle putamen'in tahribi, ekstapiramidal motor bozuklukların oluşmasında önemli rol oynar. **N. caudatus** ise duyu ve asosiyasyon korteksinden **afferent** alır; bu nukleusun bozulması Parkinson hastalığının genellikle ilerlemiş döneminde ortaya çıkan kognitif ve motivasyonel davranış alanıyla ilgili davranış bozukluklarından sorumlu olabilir.

Striatumdaki dopamin reseptörleri D_1 ve D_2 tipindedir; bunların özelliklerine 54. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir. Levodopa ve diğer dopamin agonisti ilaçların antiparkinson etkinliği, **esas itibariyle, postsinaptik D_2 reseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır.** Ancak aynı zamanda postsinaptik D_1 reseptörlerin aktive edilmesi, D_2 reseptörler üzerinden oluşan etkinliği güçlendirir. Gerek dopaminerjik sinir uçlarından salıverilen endojen dopamin ve gerekse ilaç olarak verilen levodopa'dan oluşan dopamin, hem D_1 ve hem de D_2 reseptörleri aktive eder. Sadece D_2 reseptörleri aktive eden **bromokriptin** ve benzeri dopaminerjik agonistler, azalmış olan dopaminerjik etkinliği telafi etmek için dopamin turnoverinin arttığı, hastalığın başlangıç döneminde etkili oldukları halde, ilerlemiş dönemde pek dopamin kalmadığı ve bundan dolayı fasilitatör D_1 reseptörler yeterince aktive edilmediği için etki gösteremezler; ancak birlikte levodopa verilmesi bu durumu telafi eder.

Levodopa tedavisi esnasında meydana gelen, ilaca verilen *yanıttaki flüktüasyonların, diskinezilerin ve psikotik reaksiyonların* D_2 reseptörlerin sıklığındaki artma ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Levodopa tedavisine yanıt vermeyen, ileri derecede nörolojik bozukluk gelişmiş Parkinson hastalarında ise D_2 reseptörlerin sayısının azalmış olduğu bildirilmiştir (Beaulieu, 1987).

İlaca ve toksik maddelere bağlı Parkinson sendromu ve çevresel toksinlerin olası rolü: Dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptik ilaçlar ile diğer bazı ilaçlar (flunarizin ve metoklopramid gibi) ve beyinde dopamin deplesyonu (kaybı, tükenmesi) yapan rezerpin ve tetrabenazin gibi ilaçlar yüksek dozlarda geri-dönüşlü (reversibl) iyatrojenik Parkinson sendromu (psödoparkinsonizm) belirtileri oluştururlar. Meperidin'in yüksek dozları ile de aynı durum olur. Psödoparkinsonizm'de genetik yatkınlık (soygeçmiş), cinsiyet (kadınlarda erkeklerden iki kez fazla bulunmuştur), premenopozal dönem ve estrojen tedavisi gibi risk faktörleri rol oynar.

A.B.D.'de "yapay heroin" üreten yeraltı laboratuvarlarında sentez edilip bağımlılara satılan meperidin–benzeri bir madde içinde safsızlık ("impurity") olarak çok az miktarda oluşan bir maddenin, o maddeyi kullananlarda idiyopatik Parkinson hastalığına çok benzeyen geri-dönüşsüz (irreversibl) bir sendrom oluşturduğu görülmüştür. Bu maddenin **MPTP** (N–metil–4–fenil–1, 2, 3, 6–tetrahidropiridin) olduğu saptanmıştır. MPTP bir öncül maddedir ve s. nigra'daki nigrostriatal dopaminerjik nöronlar tarafından hücre içine alınır (uptake) ve orada MAO enzimi tarafı-



Şekil 69.2. Striatumun beyin korteksi ile ilişkisi, striatumdan (**"input" nukleuslarından**) bazal gangliyonların **"output" nukleusları** olan globus pallidus'un internal segmentine ve substantia nigra'nın pars reticulata'sına giden **direkt yolak** ve striatumdan g. pallidus'un eksternal segmenti aracılığı ile subtalamik nukleus'a giden **indirekt yolak,** "output" nukleusları ile talamus ve prefrontal korteks (premotor korteks ve süplemanter motor alan) arasındaki ilişkiler. Dolu oklar stimülan etkiyi ve boş oklar inhibitör etkiyi gösterir (Cote ve Crutcher, 1991'den yararlanılarak hazırlanmıştır).

ndan etkin bir nörotoksin olan 1–metil–4–fenil–piridinium iyonununa (MPP^+'ye) dönüştürülür. Bu metabolit sözkonusu nöronları öldürür. Deney hayvanlarında MPP^+'ye bağlı nöron yıkılması ve Parkinson belirtileri, non–selektif veya MAO B'ye selektif (selejilin gibi) MAO inhibitörleri ve dopamin uptake'i blokörü bir madde olan mazindol ve benztropin tarafından veya antioksidanlar (E vitamini gibi) tarafından önlenir. Bu olayın ortaya çıkması ile idiyopatik Parkinson hastalığı patojenezinde, halen bilinmeyen bir çevresel nörotoksin'in s. nigra'da zamanla birikmesinin rol oynayabileceği de varsayımlanmıştır. Ayrıca endojen dopamin'in s. nigra'da nöron içindeki MAO B tarafından oksidatif deaminasyonu sonucu meydana gelen **serbest oksijen radikallerinin** (oksiradikallerin) **inaktivasyonunun bozulmasının** veya **aşırı miktarda oluşmasının** da Parkinson hastalığı gelişmesine katkısı olabileceği varsayım olarak ileri sürülmüştür. Çeşitli incelemeler Parkinsonlu hastaların s. nigra'sında oksiradikalleri nötralize eden enzim sistemlerinde bir eksiklik olduğunu göstermiştir. Bu varsayımdan hareketle başlangıç dönemindeki olgularda, MAO B tarafından dopamin'in oksidasyonunu azaltan selejilin ve serbest oksijen radikallerini inaktive eden **E vitamini** ilaç olarak Parkinson hastalığının tedavisinde tavsiye edilmektedir. Ancak, bu iki ilacın Parkinson hastalığındaki uzun süreli yararı konusunda A.B.D.'de ve Kanada'da yapılan etraflı bir deneme (DATATOP), E vitamininin Parkinson hastalığının gelişmesini yavaşlatmadığını ve selejilinin terapötik etkinliğini artırmadığını göstermiştir. (Parkinson Study Group, 1993). Benzer şekilde, yine bir MAO B inhibitörü olan rasajilin ile yapılan çalışmalarda (TEMPO ve ADAGIO), **rasajilin** alan grupta plasebo alan gruba göre daha iyi klinik gidiş olduğu görülmüş fakat bu etkinin ilacın hastalığın gelişimini yavaşlatmasından çok erken tedavi başlangıcı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Diğer beyin bölgelerindeki bozukluklar: Parkinson hastalarının beyninde, nigrostriatal dopaminerjik sistemdeki bozuklukla birlikte dopamin veya katekolaminleri içermeyen vagus dorsal motor nukleusunda ve kolinerjik bir yapı olan Meynert'in nukleus bazalis'inde de belirgin patolojik bozukluklar gözlemlenmiştir. Olasılıkla bu son bozukluğa bağlı olarak, ilerlemiş Parkinson olgularının yaklaşık 1/3'ünde **demans** gelişir. Talamus, nucleus ventralis intermedius thalami ve globus pallidus'taki patofizyolojik değişikliklere yukarıda kısaca değinilmiştir. Ayrıca bu hastalıkta ileri dönemde, bazı hastalarda ortaya çıkan disotonomiya'nın (otonomik sinir sistemi işlev bozukluğunun) da dopaminerjik-olmayan bir bölgedeki bozukluğa bağlı olduğu sanılmaktadır.

İlaçla tedavi yaklaşımının esasları: Parkinson hastalığı tedavisinde ilaçlar belirli bir sıraya göre uygulanırlar. Kural olarak hastalık belirtilerinin günlük yaşamı pek bozmadığı **erken dönemde**, ilaçla tedaviye gerek yoktur. Striatal dopaminerjik eksikliğin uzamasının neden olduğu kompanzasyon mekanizmalarına bağlı maladaptif plastik değişiklikleri engellemek için tedaviye erken dönemde başlanması gerektiği savunulmaktadır (Schapira ve Olanow, 2008).

Erken tedavinin hastalığın seyrini de etkilediği öne sürülmektedir.

Biraz daha ilerlemiş olgularda önce dopamin reseptör agonistleri, selejilin, antikolinerjik ilaçlar veya amantadin denenmelidir. Amantadin ayrıca levodopanın yol açtığı diskinezilerin tadavisinde de yararlıdır. Hasta gençse ve/veya tremorlar belirgin ise antikolinerjik ilaçlar amantadin'e tercih edilir. Yaşlı hastalıklarda santral yan etkileri (unutkanlık) ve periferik yan etkileri nedeniyle antikolinerjikler tercih edilmez. **Hastalık ilerlemiş** ve belirtilen ilaçlarla hasta rehabilite edilemiyorsa, levodopa+dopa dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonuna geçilir. Bununla birlikte MAO B inhibitörü selejilin ve dopamin agonistleri (lizurid, pergolid gibi) ileri dönem komplikasyonlarını azaltmak için kullanılır. KOMT inhibitörü tolkapon, levodopanın etki süresini uzatmak gerektiğinde verilir.

İlaç dozunu saptarken **belirtilerin tümüyle geçirilmesi değil,** fakat hastanın günlük uğraşlarını yapacak hale getirilmesi ve böylece dozun minimal düzeyde tutulması hedeflenir. Levodopa ile birlikte, dozun minimal düzeyde tutulması için amantadin, selejilin / rasajilin, antikolinerjikler ve bromokriptin veya lizurid verilebilir. Levodopaya yanıt vermeyen veya yanıtta flüktüasyon meydana gelen hastalarda tek başına veya yardımcı ilaçlarla birlikte dopamin agonistleri verilebilir.

I. PARKİNSON HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Sınıflandırma: Antiparkinson ilaçlar temel etki mekanizmalarına göre 3 gruba ayrılırlar. (i) Dopaminerjik etkinliği artıran ilaçlar, (ii) Santral etkili antikolinerjik ilaçlar ve (iii) Diğer ilaçlar.

1. DOPAMİNERJİK ETKİNLİĞİ ARTIRAN İLAÇLAR

Levodopa

Levodopa (L–dihidroksifenilalanin), Parkinson hastalarındaki postmortem incelemelerde bazal gagliyonlardaki dopamin düzeyinin düşüklüğünün saptanması üzerine 1960'ların başında beyinde dopamin düzeyini yükseltmek amacıyla tedaviye sokulmuş bir ilaçtır. Katekolamin sentez zincirinde, dopamin'in prekürsörüdür. Dopamin dolaşımdan beyne nüfuz edemediği halde, levodopa **kan–beyin engelini aşar** ve bazal gangliyonlardaki dopaminerjik sinir uçları tarafından içe alınır (uptake). Orada **aromatik L–amino asid dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz)** enzimi tarafından dopamin'e çevrilir. Bu enzim başta barsak çeperi, karaciğer, böbrek dokuları ve dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik sinir uçları olmak üzere vücutta oldukça yaygın bulunduğundan levodopa dokularda çabuk dekarboksile olarak çeşitli yerlerde dopamin'e dönüşür. Aynı enzim büyük bir olasılıkla beyin kapilerlerinin endotel hücrelerinde de bulunur. Levodopa, Parkinson hastalığı tedavisinde halen kullanılan ilaçlar arasında terapötik değeri en yüksek olan ilaçtır. Hastalığın doğal ilerlemesini durduramaz; sadece palyatif bir etkinlik gösterir. Hastalığın başlangıcında belirtilerin hafif olduğu veya diğer ilaç-

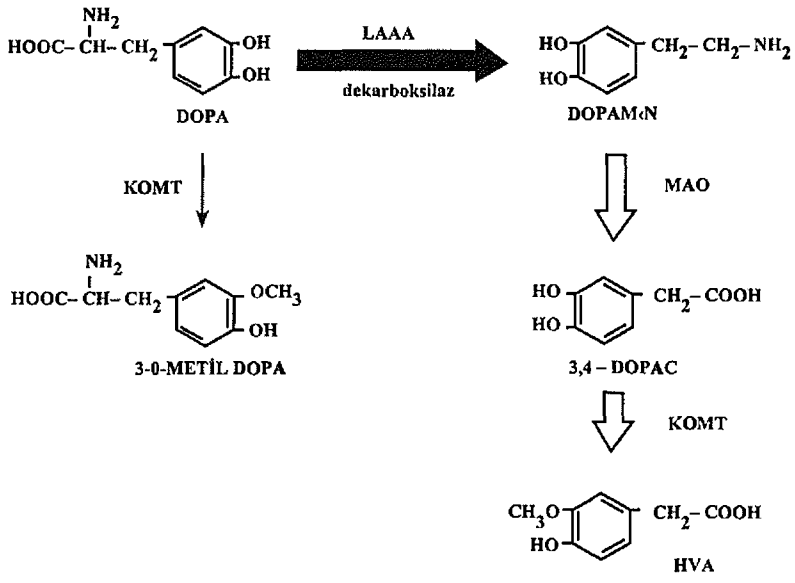
larla kontrol altına alınabildiği erken dönemde kullanılması tavsiye edilmez. Levodopaya başlayan hastaların başlangıçta yaklaşık 1/3'ü bu ilaca iyi yanıt verir; yaklaşık aynı orandaki olgularda daha az, fakat yeterli bir düzelme olur. Ancak, yanıt veren olgularda levodopanın terapötik etkinliği 2–10 yıllık bir uygulamadan sonra azalma gösterir ve zamanla kaybolur. Olguların geri kalan yaklaşık % 30–35'inde yeterli yanıt alınmaz veya hasta ilaca dayançsızlık gösterir.

Farmakokinetiği: Levodopa ağız yolundan alınır. Mide–barsak kanalından tam ve hızlı bir şekilde absorbe edilir. Besinle birlikte alındığında absorpsiyonu gecikir ve biyoyararlanımı azalabilir. Bu olay besin içindeki proteinlerin sindirimi ile barsakta açığa çıkan amino asidlerin, kendilerini lumenden submukozadaki kapilerlere aktaran barsak epitel hücrelerindeki aktif transport mekanizmasına (amino asid transportörüne) karşı levodopa ile yarışmasına bağlıdır. Bu etkileşmenin pratik önemi fazla değildir.

Levodopa barsak çeperi ve karaciğerden geçişi sırasında dopamine dönüştürülür ve sistemik dolaşıma geçebilen miktarın büyük bir kısmı periferdeki noradrenerjik (sempatik) sinir uçları tarafından alınır. Bundan dolayı uygulanan dozun ancak **çok az bir kısmı (% 1–3'ü) kan–beyin engelini aşıp beyne nüfuz etmek ve santral etki yapmak olanağını bulur;** dopa dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte verildiğinde beyine geçen fraksiyon artar (% 5–10'a çıkar). Sözkonusu durum nedeniyle levodopanın dozu miktarca yüksektir. Santral (terapötik) etkisi, olasılıkla periferik kaybolma yerlerinin doymasından sonra belirgin hale gelebildiğinden, haftalarca, hatta aylarca süren tedaviden sonra belirginleşir. **Dopa dekarboksilaz inhibitörü bir ilaç ile birlikte kullanıldığında,** beyine geçen fraksiyon arttığından, daha ufak dozu ile etki yapabilir ve terapötik etkinliği daha çabuk başlar. Levodopadan noradrenerjik sinir uçlarında oluşan dopamin'in, dopamin–β–hidroksilaz tarafından noradrenalin'e dönüştürülmesi yavaş olur; fazla levodopa verildiğinde dopamin bu sinir uçlarında birikir ve **noradrenalin veziküllerinden bu amini kovar.** Bu nedenle, levodopa verildiğinde dopaminerjik sinir uçlarında dopamin miktarı arttığı halde, noradrenerjik uçlarda noradrenalin düzeyi artmaz, aksine azalabilir. Bu durum periferde sempatik adrenerjik (noradrenerjik) aşırımı zayıflatır.

Dopamin, monoamin oksidaz (MAO) ve katekol–O–metil transferaz (KOMT) enzimlerinin etkisi altında, başta **homovanilik asid** (HVA, 3–metoksi–4–hidroksifenilasetik asid) olmak üzere çeşitli fenilkarboksilik asid türevlerine dönüşür. HVA, idrardaki levodopa metabolitlerinin % 40'ını teşkil eder. Az miktarda vanililmandelik asid (VMA) de meydana gelir. Levodopanın vücutta biyotransformasyonu sonucu oluşan metabolitlerin sayısı 30 kadardır. Bunlardan bir kısmı etkin bileşiklerdir ve toksik tesirlerin bazılarından sorumlu olabilirler. Levodopanın metabolitleri, özellikle kalevi ortamda, idrarda kırmızı–kahverengi renklenme yaparlar.

Kullanılışı: Levodopa, Parkinson hastalığında isteğe bağlı hareketlerde mevcut kısıtlılığı (akineziyi ve bradikineziyi) ve çizgili kas rijiditesini belirgin şekilde düzeltir; hastanın mobilitesini artırır ve onu günlük işlerini yapabilir duruma getirir. Tremor ise bu ilaç tarafından güç ve geç düzeltilir. Kişiler arasında ilacın terapötik etkisine karşı duyarlık yönünden büyük fark vardır ve ilacın dozu hastanın gereksinmesine göre bireyselleştirilmelidir. Daha önce değinildiği gibi, tedavinin başlangıç yıllarında levodopa hastaların yaklaşık ancak % 70 kadarında yeterli derecede düzelme oluşturur. Levodopanın yan tesirleri nedeniyle, doz hastalık belirtilerini tamamiyle düzeltecek düzeye kadar genellikle çıkarılmaz; bundan dolayı levodopa ile birlikte ona yardımcı olarak bromokriptin ve benzeri ilaçları, selejilini veya antikolinerjik ilaçları vermek gerekebilir. İlaca bağlı istek–dışı hareketlerin (**diskinezi**'nin) ortaya çıkması dozun daha artırılmaması gerektiğini haber veren iyi bir göstergedir. Diskinezi tedavinin ileri döneminde ortaya çıkar.



Şekil 69.3. Levodopanın dopamin'e dönüşümü ve başlıca metabolitlerinin oluşumu (noradrenerjik sinir uçlarında dopamin noradrenalin'e dönüştürülür; bu özel durum burada gösterilmemiştir). Şemada belirtilen metabolik yolaklar dopaminerjik sinir uçları ile ekstranöronal yapılar için geçerlidir. KOMT: katekol-O-metiltransferaz. LAAA: L-aromatik amino asid dekarboksilaz. MAO: monoamin oksidaz. HVA: homovanilik asid.

Levodopa ile yıllarca devamlı tedavi gören hastalarda yapılan incelemeler, tedavinin **ilk iki yılında ilacın etkinliğinin güçlü olduğunu**, daha sonra terapötik etkinliğin giderek azaldığını ve 3–5 yıllık uygulama sonunda kaybolduğunu ve hastalık belirtilerinin geri döndüğünü göstermektedir. Bu durum esas olarak, progresif nitelikte olan hastalığın altında yatan patolojik bozukluğun (dopaminerjik nöron yıkımının) zamanla ilerlemesine ve nigrostriatal nöronların tümünün veya tüme yakın bir kısmının kaybolmasına bağlıdır; ayrıca, agonist ilacın etkisi altında uzun süre kalan striatumdaki postsinaptik D_2 reseptörlerin sayısının azalmasına ve belki de sinir ucundan dopaminle birlikte salıverilen fasilitatör ya da trofik nitelikli bir ko–mediyatörün ortadan kalkmasına bağlıdır. Striatumda dopaminerjik sinir uçlarının tümüyle kaybolması, levodopanın dopamine dönüşmesini de olanaksız hale getirir.

Parkinson hastalığı tedavisinde levodopa **tek başına artık nadiren kullanılır**. Türkiye'de sadece levodopa içeren preparat artık üretilmemektedir. Aşağıdaki kombine preparatları şeklinde kullanılır. Tek başına kullanıldığı zamanlarda, yemek sırasında alınan bölünmüş dozlar halinde günde 125-500 mg ile başlanır ve alınan yanıta göre günlük doz 4-6 g'a kadar artırılırdı.

Levodopa ve diğer dopaminerjik agonist ilaçlar, çeşitli ilaçların (başta nöroleptikler olmak üzere) yaptığı ekstrapiramidal bozuklukların ya da parkinsonizmin tedavisinde **kullanılmazlar.** Bu durumlarda, ikinci gruptaki santral antikolinerjik ilaçlar parenteral ve duruma göre ağızdan kullanılır.

Levodopa, Parkinson hastalığı dışında, **akut ve kronik portasistemik (hepatik) ensefalopati** olgularında komaya kadar gidebilen bilinç bulanıklığı ile diğer mental belirtileri ve kardiyovasküler komplikasyonları düzeltmek için kullanılır. Ancak söz konusu tedavi yaklaşımının hepatik ensefalopatilerdeki etkinliği tartışmalıdır. Levodopanın bu kullanılış yerindeki etki mekanizmasına ve dozuna Kitabın 10. Baskısında değinilmiştir (bkz. s.1031).

Kombine levodopa müstahzarları: Levodopanın, periferde yıkılmasını azaltmak ve böylece SSS'ne daha yüksek oranda girmesini sağlamak için, kan–beyin engelini aşamayan ve periferik adrenerjik sinir uçları ile karaciğer ve diğer yerlerde bulunan aromatik L–amino asid dekarboksilaz (**dopa–dekarboksilaz**) enzimini inhibe eden **karbidopa** (alfa–metildopa hidrazin) ve **benserazid** adlı ilaçlar levodopa ile birlikte sabit doz-oranlı ("fixed ratio") kombine müstahzar halinde kullanılmaktadır. Böyle bir kombinasyon, levodopanın terapötik etkisinin birkaç gün içinde ve olağan dozunun 1/4'ünü kullanarak oluşturulmasına ve ayrıca periferik yan tesirlerinin ortadan kalkmasına olanak verir. Böylece, dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte kullanıldığında levodopa dozu % 75 oranında azaltılabilir.

Bir antihipertansif ilaç olan metildopa ile kombine edildiğinde bu ilacın dopa dekarboksilazı inhibe etmesi nedeniyle birlikte alınan levodopamin dozunu yarı yarıya azaltmak mümkündür (bkz. 10. Baskı, s.1031).

Dört kısım levodopa/1 kısım benzerazid'den oluşan kombinasyona **ko–beneldopa** adı verilir. Hafif olgularda başlangıçta ağızdan günde 3–4 kez 50 mg/12.5 mg verilir; ağır olgularda başlangıç dozu günde 3 kez 100 mg/25 mg'dır. Haftada bir veya iki kez her seferinde günlük doz 100 mg /25 mg artırılır. Olağan günlük idame dozu 400 mg/100 mg ile 800 mg/200 mg arasındadır. Yaşlılarda başlangıç dozu günde 1 veya 2 kez 50 mg/12.5 mg'dır. 3 veya 4 günde bir, günlük doz 50 mg/12.5 mg artırılarak alınan yanıta göre optimal düzeye çıkarılır.

Levodopamn karbidopa ile olan kombinasyonuna **ko–kareldopa** adı verilir. Türkiye'de pazarlanan müstahzarı 10 kısım levodopa ve 1 kısım karbidopa içerir. Başlangıç dozu ağızdan günde 1 veya 2 kez 125 mg /12.5 mg'dır; günlük doz her gün veya gün aşırı 125 mg/12.5 mg artırılarak alınan yanıta göre 800 mg/80 mg'a kadar artırılabilir. Periferik dopa dekarboksilazın tam bir inhibisyonu için gereken günlük karbidopa dozu 70 – 100 mg'dır. Bu nedenle doz ayarlandıktan sonra, alınan günlük toplam karbidopa miktarı 70 mg'dan az olmamalıdır.

Yan tesirleri: Levodopa yeterli dozda kullanıldığında yan tesirleri görece fazla olan bir ilaçtır. Yan tesirlerin bir kısmı ilacın periferik etkilerine, diğerleri ise santral etkilerine bağlıdır. Bunların çoğu ilaçların dopamin agonisti temel etkilerine bağlıdır ve onlara yatkınlık bakımından dopamin agonistleri arasında belirgin bir fark yoktur. Böyle bir yan tesir nedeniyle bir ilaç yerine diğerine geçme tavsiye edilmez. Ergot türevi dopamin agonistlerine özel yan tesirler olan fibrozis ve kardiyak valvülopatiye aşağıda değinilmemiştir. **Başlıca yan tesirleri** şunlardır:

1. Gastrointestinal bozukluk: Bulantı, kusma ve iştahsızlık en sık görülen yan tesirlerdir. Özellikle tedavinin başlangıcında belirirler. İlk iki yan tesir, kısmen **mide tahrişine** bağlıdır, bunları önlemek için ilacın yemeklerden sonra verilmesi tavsiye edilir. Levodopa'dan oluşan dopamin'in **chemoreceptor trigger zone**'u stimüle etmesi de bulantı ve kusma oluşmasına katkıda bulunur. Nitekim, ilaç, i.v. yoldan verildiğinde de emetik etki oluşturabilir. Anılan bölgede kümelenmiş ve kusma oluşması ile ilgili olan nöronlar dopaminerjik reseptör içerdiklerinden dopamin agonisti diğer ilaçlar verildiğinde de sözkonusu yan tesir ortaya çıkar. Dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte verildiğinde levodopanın kusturucu etkisi azalır. Kan-beyin engelini aşamayan bir dopamin antagonisti olan **domperidon,** bulantı-kusmayı önlemek için kullanılabilir (bkz. 98. Konu).

2. Kardiyovasküler yan tesirler: Kardiyovasküler yan tesirlerin en sık görüleni **ortostatik hipotansiyon**dur. Tedavinin başlangıcında olguların yaklaşık % 30'unda ortaya çıkar. Bu etkiye karşı zamanla kısmi tolerans geliştiğinden giderek hafifler. Mekanizması kesinlikle bilinmemektedir. Dopamin'in bazı damar yataklarında kendine özgü dopaminerjik reseptörleri aktive ederek yaptığı vazodilatasyonun, adrenerjik sinir uçlarını etkileyerek noradrenalin salıverilmesini inhibe etmesinin ve bu sinir uçlarında kısmen noradrenalin'in yerini almasının hipotansiyon oluşmasında katkısı bulunabilir. Santral kaynaklı hipotan-

sif etki de rol oynayabilir. Levodopa yüksek dozda verildiğinde veya MAO inhibitörleri ile ya da sempatomimetik ilaçlarla birlikte verildiğinde hipertansiyona da neden olabilir.

Levodopa olguların görece az bir kısmında kalpte **aritmiler** oluşturabilir; bunlar daha ziyade taşikardi ve ventriküler ektopik atışlar şeklindedir. Nadiren atriyum fibrilasyonu oluşabilir. Aritmiler levodopadan oluşan dopamin'in ve **beta–mimetik etkili metabolitler**in kalbi stimüle etmesine bağlıdır. Beta–reseptör blokörü ilaçlarla önlenebilirler. Koroner kalp hastalığı olan hastalarda ciddi sorun oluşturabilirler. Birlikte dekarboksilaz inhibitörlerinin verilmesi aritmi oluşumunu önleyebilir. Kalp hastalığı bulunan olgularda levodopa tedavisinin yarar/zarar oranı olguların durumuna göre değerlendirilmelidir.

3. İstek–dışı anormal hareketler (diskineziler): Genellikle tedavinin düzeltici etkisinin belirdiği bir sırada, en az iki aylık bir tedaviden sonra ortaya çıkarlar. Ekseriya bacak, el ve dil–yüz–ağız kaslarında görülürler. Nadiren gövde kaslarında meydana gelirler. Diskineziler; genelde **kore (koreiform diskinezi)** şeklinde görülürler; ancak diğer istemsiz hareketleri de taklid edecek şekilde ortaya çıkabilirler (balizmus, atetoz, distoni, myoklonus ve tikler gibi). Hastada bunlardan biri veya birkaçı meydana gelebilir (örneğin kore ve distoni). Diskinezilerin levodopa tedavisi gören olguların % 40–80'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Diskineziler doza–bağımlıdır. Dozun azaltılması diskinezinin hafiflemesine neden olur; fakat aynı zamanda Parkinson belirtilerinin tekrar ortaya çıkmasına da yol açar. Dekarboksilaz inhibitörleri, bu yan tesiri azaltmazlar; beyinde daha fazla dopamin oluşmasına neden olduklarından aksine artırabilirler. Diskinezi yapıcı etkiye duyarlık bakımından bireyler arasında fazla değişkenlik vardır. İleride değinilen, kore tedavisinde kullanılan ilaçlara iyi yanıt vermezler. Myoklonus şeklindeki diskineziler serotonin antagonisti metizerjidle ortadan kaldırılabilir.

Levodopa'nın yaptığı diskinezinin mekanizması kesinlikle belli değildir. Tedavi sırasında striatumdaki dopaminerjik reseptörlerde denervasyon aşırı–duyarlığına benzer bir durum oluşmasının diskineziden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

4. Yanıttaki dalgalanmalar (flüktüasyon): Tedavinin genellikle ilk yılından sonra ortaya çıkan **doz–sonu akinezisi ve on–off olayı** şeklinde olur. Tedavinin 5'inci yılında olguların yaklaşık % 50'sinde ortaya çıktıkları bildirilmiştir. Bu iki yan tesir aynı hastada oluşabilir. **Doz–sonu akinezisi** veya diğer adıyla doz-sonu kötüleşmesi ("end of dose detoriation") ikinci olaya göre daha erken başlar ve daha sık görülür. Bu yan tesir ilaç dozunun plazmada oluşturduğu konsantrasyon profiline uygun olarak öngörülebilir bir şekilde ortaya çıkar. Her bir levodopa dozunun etkililik süresinin (3–4 saat) sonuna doğru, ilacın plazma düzeyinin düşme döneminde düzenli bir şekilde, hastalık belirtilerinin (rijidite, tremor ve akinezi gibi) geri dönmesinden ibarettir. Hastalık ilerledikçe, her bir dozdan sonra daha erken ortaya çıkar. **Önlenilmesi için**, levodopanın daha küçük dozda ve daha kısa aralıklarla verilmesi yoluna gidilebilir. Levodopa dozlarının yanına KOMT inhibitörü, entakapon eklenerek etki süresinin uzatılması veya yarı ömürleri uzun olan dopamin agonistlerinin tedaviye eklenmesi diğer yaklaşımlar arasında sayılabilir.

On–off (artış-düşüş veya aç–kapa) olayı, her gün genellikle belirsiz zamanlarda bir veya birkaç kez veya daha seyrek olarak birkaç günde bir, tedavinin sürdürülmesine karşın ilacın etkinliğinin kısa bir süre için (birkaç dakikadan bir kaç saate kadar) düşmesi veya hemen kaybolması ile kendini gösterir. Ne zaman ortaya çıkacağı genellikle öngörülemez. Etkinliğin düşmesi, bazen plazmadaki ilaç düzeyinin düşme dönemine denk gelir. Levodopa ile birlikte karbidopa veya benzeri bir enzim inhibitörü kullanıldığında daha seyrek ortaya çıkar. Aynı şekilde, etki süresi uzun olan bromokriptin ve benzeri dopamin reseptör agonisti ilaçlarla tedavi sırasında da seyrek oluşur. **Artış-düşüş olayının önlenilmesi için,** levodopa dozunun azaltılıp doz aralığının kısaltılması, ilacın bir süre kesilmesi (ilaç tatili), levodopa'nın enzim inhibitörleri ile birlikte kullanılması, tedaviye yardımcı olarak antikolinerjik ilaçlar, selejilin veya bromokriptin ya da benzeri bir dopaminerjik agonist ya da amantadin'in ilave edilmesi sıvı farmasötik şekildeki levodopa gibi önlemlere başvurulabilir. Düşük protein diyeti uygulanması, bazen yararlı olabilir; böyle bir uygulama barsaktan levodopa absorpsiyonunu artırabilir. Artış-düşüş olayının nedenlerinden biri tedavi sırasında, hastalığın doğal seyri sonucu striatumdaki sağlam sinir uçlarının daha da azalması ve böylece striatumun levodopayı ve dopamini tutup depolama kapasitesinin ileri derecede kısıtlanması olabilir. Bunun sonucu ilacın etki süresi kısalır ve striatumda ondan oluşan dopamin'in düzeyi geniş dalgalanma (flüktüasyon) gösterir. Reseptör desensitizasyonu da bu olayda rol oynayabilir. **Yavaş salımlı levodopa preparatları, levodopanın i.v. infüzyonu ve apomorfin'in ciltaltı injeksiyonu düşüş** ("off") dönemini hafifletir. Artış-düşüş olayına benzeyen ve nadir görülen bir olay **akinezia paradoksika (geçici "donma")** olayıdır; mekanizması belli değildir.

5. Psişik ve psikiyatrik tesirler: Levodopa uykusuzluk, öfori ve mani gibi psişik stimülasyon belirtileri oluşturabilir. Mani veya hipomani levodopa alanların % 12'ye kadar varabilen bir kısmında gelişir. Dopamin agonistleri halüsinasyonlar, paranoid davranış, anksiyete hali ve kabus gibi psikotoksik belirtilere de neden olabilir.

Dopamin agonistleri yüksek dozda aşırı dopaminerjik etki yapmalarına bağlı olarak impuls (dürtü) kontrol bozuklukları ("impulse control disorders") yapabilirler. Bu durum hastada belirli davranışları yapmaya karşı önüne çekilmesi zor aşırı bir dürtü gelişmesi ile kendini belli eder. Başlıca belirtileri hiperseksüalite, patolojik kumar oynama eğilimi ("pathological gambling") ve aşırı yeme dir. Söz konusu ilaçlar, ayrıca uyku vakti dışında (gündüz) aniden ortaya çıkan aşırı uykululuk (letarji) ve uykuya dalmaya neden olabilirler. Böyle yan tesirlerin olacabileceğinden hasta yakınlarına bahsedilmeli, olduğunda dozun

azaltılması ve gerekirse ilacın bir süre için kesilmesi tavsiye edilmelidir.

İmpuls kontrol bozukluğu niteliğindeki yan tesirlerin belirtileri ilaç bağımlılığı durumundaki belirtilerle örtüşebilir. Bu yan tesirlerin ilacın mezolimbik dopamin sistemini uyarmasına bağlı olması olasıdır. Bu yan tesirler striatal dopamin reseptörlerine daha az afinite gösteren dopamin antagonistleri olan klozapin, olanzapin, ketiapin ve risperidon gibi atipik **nöroleptik ilaçlarla** azaltılabilir. Levodopa'nın demans oluşturduğu ileri sürülmüşse de bunun ilaca değil, yaşlanmaya ve hastalığın ilerlemesine bağlı olduğuna inanılmaktadır.

6. Diğer yan tesirler: Levodopa tedavisi sırasında ciltte geçici sıcak basması (flushing) sık görülür; ciltteki geçici vazodilatasyona bağlıdır. Seyrek olarak midriyazis yapabilir; kişide dar–açılı glokom varsa glokom krizine neden olabilir. Diğer nadir yan tesirler arasında Coombs testinin pozitifleşmesi, salya ve diğer dış salgıların ve idrarın kahverengine dönmesi, serum üre azotunun, serum hepatik transaminazlarının, alkalin fosfataz ve bilirubin düzeyinin yükselmesi bulunur.

Kontrindikasyonlar: Levopodanın başlıca kontrindikasyonları psikozlar, dar–açılı glokom, aktif peptik ülser ve malign melanoma veya tanı konulmamış kuşkulu cilt lezyonlarıdır. Kalp hastalıkları göreli bir kontrindikasyondur. Aktif ülserlide kanama yapabilir. Levodopa melanin'in prekürsörü olduğu için malign melanomu aktive edebilir.

Etkileşmeler: Levodopa birçok ilaçla etkileşme gösterir. **Piridoksin,** levodopanın periferde dekarboksilasyonunu artırarak santral etkisini azaltır (levodopayı dekarboksile eden enzim piridoksin'e bağımlıdır). Bundan dolayı ilaç, piridoksin içeren mültivitamin müstahzarları ile birlikte kullanılmamalıdır. Levodopa ile birlikte dekarboksilaz inhibitörü içeren kombine müstahzarların etkinliği piridoksin tarafından azaltılmaz. **MAO inhibitörleri** ile birlikte alındığında hipertansif kriz ve hiperpireksi oluşturabilir. Antihipertansif bir ilaç olan **metildopa,** levodopanın terapötik etkilerini potansiyalize edebildiği gibi yan tesirlerini de artırır. Dopaminerjik sınır uçlarında dopamini boşaltan rezerpin ve dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçlar olan **nöroleptikler,** levodopa'nın santral etkilerini antagonize ederler, hastalık belirtilerinin yeniden ortaya çıkmasına neden olurlar. **Antikolinerjik ilaçlar**, midenin boşalmasını geciktirdiklerinden levodopanın barsaktan absorpsiyonunu geciktirirler ve biyoyararlanımını azaltabilirler. Hastaya parenteral besleme vesilesiyle i.v. infüzyonla amino asid yüklendiğinde, beyin kapilerlerinin çeperindeki amino asid transport sistemine karşı yarışma nedeniyle levodopanın beyine girişinin azaldığı gösterilmiştir.

Dopamin reseptör agonistleri

Dopamin D_2 reseptörlerini güçlü bir şekilde aktive eden ve bir kısmı **ergot alkaloidi türevi** (bkz. 74. Konu) olan ilaçlardır (**ergolinler** diye ortak bir adla adlandırılırlar). Gravimetrik etki güçleri levodopaya ve amantadine göre çok yüksektir; bu nedenle günlük dozları genellikle levodopanınkinin 1/100'ünden daha azdır.

Hastalığın başlangıcında ilaçla tedaviye başlanılması düşünüldüğünde genellikle dopamin reseptör agonistleri levodopaya tercih edilir. İlerlemiş olgularda levodopaya yardımcı olarak onunla birlikte kullanılırlar. Ancak hastadaki motor bozuklukları düzeltici etkileri levodopa tedavisininkine göre biraz daha düşüktür. Buna karşılık motor işlevlerle ilgili yan tesirleri daha azdır, fakat psişik ve psikiyatrik yan tesirleri daha sık ortaya çıkar. Levodopa ile olduğu gibi tedaviye düşük dozla başlanmalı ve doz, alınan yanıta ve hastanın dayancına göre artırılmalıdır; tedavi kesilirken doz basamaklı olarak azaltılarak ilaç yavaş kesilmeli, birden kesilmemelidir. Nöroleptik veya diğer antidopaminerjik (bkz. 74. Konu) ilaçlara bağlı ekstrapiramidal bozukluklara karşı kullanılmazlar.

Konu dışında kalan, 74. Konuda açıklanan indikasyonlarda kullanılan ergot türevi ilaçların yaptığı gibi, Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ergot türevleri olan bromokriptin, kabergolin, pergolid ve lizurid de uzun süre kullanıldıklarında akciğer, perikard ve retroperitoneal alanda **fibrozise** neden olur. Buna bağlı olarak akciğer ve kalpte işlev bozuklukları, göğüs ağrısı, sürekli öksürük, kalp yetmezliği, karın ağrısı ve karında duyarlık meydana gelebilir. Uzun süre kullanan hastalar bu bakımdan uyarılmalı ve periyodik olarak kontrol edilmelidir. Bu nedenle sağlık otoriteleri (FDA, EMEA, Sağlık Bakanlığı) ergo türevi dopamin agonisti bromokriptin, pergolid ve kabergolinin ilk seçenek dopamine agonisti olarak kullanılmamasını önermektedir. Hatta pergolid ciddi kardiyak valvülopatiye yol açtığı için son yıllarda piyasadan çekilmiş ve kabergolinin günlük dozu 3 mg ile sınırlanmıştır. Ergot türevi olmayan dopamin reseptör agonistleri (levodopa, apomorfin ve sentetik agonist ilaçlar olan ropinirol, pramipeksol ve ropinirol) fibrozis yapmazlar. Dopamin reseptör agonistlerine bağlı bir ortak yan tesir, seyrek görülen, uyku vakti dışında (gündüz) *ani gelen uykululuk veya uykuya dalma*dır; ne zaman geleceği belli olmaz. Araba süren veya beceri isteyen tehlike yaratabilecek diğer işleri yapan hastalar uyarılmalı ve bu durumla karşılaştıklarında işe ara vermeleri söylenmelidir. Özellikle pramipeksol ve ropinirol alanlarda görülür. Aynı yan tesir ko-kareldopa veya kobeneldopa ile de bazen meydana gelebilir.

Bromokriptin mezilat: Ergot türevi antiparkinson ilaçlarının tedaviye ilk girenidir. Bu tür ilaçların prototipi sayıldığından burada üzerinde daha ayrıntılı olarak durulmuştur. Lizurid, pergolid ve kabergolinden daha etkili değildir. Bromokriptin, ergot alkaloidlerinin ergotoksin fraksiyonu içinde bulunan ergokriptin'in bromlu yarı–sentetik türevidir. Dopamin D_2 reseptörlerini aktive etmek suretiyle güçlü dopaminerjik etki yapar. Hipofiz ön lobundan prolaktin salgısını inhibe ettiğinden hiperprolaktinemiye bağlı galaktore ve amenore olgularının tedavisi için çıkarılmıştır; bu indikasyonda daha küçük dozda kullanılır. Bromokriptin'in endokrin bozukluklardaki kullanılışına 84. Konuda değinilmiştir. Bromokriptinin D_1 reseptörler üzerinde görece zayıf antagonistik etkisi vardır.

Levodopa, levodopa + karbidopa veya levodopa + benserazid tedavisi gören, fakat terapötik yanıtta flüktüasyon

oluşan hastalarda bu ilaçlarla **kombine olarak** kullanılır. Bromokriptin'in, tek başına kullanıldığı **hastaların yaklaşık ancak yarısında,** yeterli terapötik etki oluşturduğu bildirilmiştir; geri kalan olgularda maksimum dozda bile yeterli etkililik göstermemiş veya ciddi yan tesirler oluşturduğu için dozu etkili düzeye çıkarılamamıştır. Tek başına kullanılan bromokriptine yanıt vermemenin önemli bir nedeni hastalığın ilerlemiş olmasıdır. Bromokriptin'in antiparkinson etkinliği kısmen, sinir ucundan salıverilen dopamin'in etkinliğini artırmak suretiyle olur veya bromokriptin sadece D_2 reseptörleri aktive ettiğinden, etkisini tam olarak yapabilmesi için D_1 reseptörlerin de endojen dopaminle aynı zamanda aktive edilmesi gerekir. Bu nedenle, ilerlemiş olgularda striatal dopamin düzeyinin ileri derecede azalmış olması tek başına verilen bromokriptin'in etkinliğini önler.

Levodopa almakta olan hastalara, bromokriptin verileceği zaman, levodopa dozu giderek düşürülür. Amantadin veya antikolinerjik ilaçlarla kombine edilecekse onların dozunun azaltılması gerekmez.

Bromokriptin, mide–barsak kanalından kısmen absorbe edilir; karaciğerden ilk-geçişte önemli ölçüde inaktive edilir. Ağızdan alındığında sistemik biyoyararlanımı yaklaşık % 30'dur. Eliminasyon yarılanma ömrü 3 saat kadardır. Etki süresi levodopamnkinden daha uzun ise de genelde kısa sayılır; bu nedenle yavaş–salımlı kapsül şekli yapılmıştır.

Bromokriptin ağızdan başlangıçta bir hafta geceleri 1-1.25 mg verilir. İkinci hafta gene geceleri 2-2.5 mg, 3. hafta günde 2 kez 2.5 mg, 4. hafta günde 3 kez 2.5 verilir. Daha sonra günlük doz 3-14 günde bir, alınan yanıta göre 2.5 mg artırılır. Yemek sırasında alınmalıdır. Bazı hastalarda günlük dozun 10–40 mg aralığına çıkarılması gerekir. Bazen bu doz düzeyinde bile yeterli yanıt alınmayabilir. Dozun yavaş olarak artırılmasının önemli bir nedeni, hipotansif etkisine karşı tolerans gelişmesini sağlamaktır. Levodopanın yaptığı artış-düşüş (on–off) olayını düzeltmek için ona ilave edilecekse her iki ilacın da dozunun düşük tutulması mümkün olabilir.

En sık görülen **yan tesirleri** ortostatik hipotansiyon, eritromelalji, bulantı ve kusma, psikotomimetik belirtiler (halüsinasyonlar ve delüzyonlar gibi), diskinezi ve kalpte ritm bozukluklarıdır. Emetik ve hipotansif etkisi tedavinin ilk günlerinde belirgindir ve zamanla bunlara karşı tolerans gelişir. Bu iki yan etki diğer dopaminerjik agonist ilaçlarla da görülür. Başağrısı, burunda konjestiyon, karın ağrısı, görme bulanıklığı ve parmaklarda vazospazm yapabilir. Bromokriptinin yaptığı bu yan tesirler levodopanınkilere benzer; ancak genellikle daha sık ve daha belirgin olur. Nadiren ilk–doz senkopuna benzeyen bir reaksiyona neden olur. Bu nedenle ilk dozun 1-1.25 mg olması, gece alınması ve ilacı alan hastanın yatması tavsiye edilir. Bu aşırı-duyarlık, ilaca devam edildiğinde çabuk kaybolur. Hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Stabil anginalı veya myokard infarktusu geçirmiş ya da psikoz öyküsü olan olgularda kullanılmamalıdır.

Lizurid: Yarı–sentetik bir ergot türevidir; hidrojen maleat tuzu şeklinde kullanılır. Postsinaptik D_2 reseptörleri güçlü bir şekilde aktive eder; gerçekte parsiyel agonisttir. Önceden rezerpin veya α–metil–p–tirozin verilerek beyinde dopamin deplesyonu yapılmış deney hayvanlarında dopaminerjik agonist etkinliğini korur; halbuki bu durumda bromokriptinin etkinliği azalır. D_1 reseptörleri daha zayıf bir şekilde etkiler. Ayrıca serotonin 5–HT_1 ve 5–HT_2 reseptörlerini de aktive eder. Yerine göre ve pre–veya postsinaptik reseptörlerden hangisinin daha ziyade stimüle edilmesine bağlı olarak, serotonin agonisti veya antagonisti etkinlik gösterir.

Mide–barsak kanalından tam olarak absorbe edilir; fakat karaciğerden ilk geçişte önemli ve değişken ölçüde yıkılır. Bu nedenle sistemik biyoyararlanımı % 10–22 kadardır. Karaciğerde metabolize edilmek ve kısmen safraya itrah edilmek suretiyle elimine edilir; yarılanma ömrü yaklaşık 8 saattir.

Parkinson hastalığı tedavisinde tek başına veya çoğu zaman levodopa ile birlikte kullanılır. Başlangıç dozu günde 0.2 mg'dır, gece yatarken biraz besinle birlikte alınır. Günlük doz haftalık 0.2 mg'lık ilavelerle, alınan yanıta göre haftada bir artırılarak günde 2 kez 0.2 mg'a ve sonra günde 3 kez 0.2 mg'a çıkarılır; bu dozların sonuncusu gene gece yatarken alınır. Günlük doz haftalık 0.2 mg'lık ilaveler ile, 5 mg'a kadar artırılabilir.Bu doz bölünerek 3 kezde verilir. Suda çözünmesi nedeniyle i.v. veya s.k. infüzyon şeklinde de verilebilir. Aynı doz düzeyinde hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılabilir. Yan tesirleri bromokriptininkilere benzer. Yan tesir insidensi görece yüksektir. Dopaminerjik nitelikteki yan tesirleri haloperidol veya sulpirid ile antagonize edilebilir. Hipofiz tümöründe ve gebelikte kontrindikedir. Süte plazmadakinin % 10'una eşit bir konsantrasyon yapacak kadar geçer; emziren annelere verilmemelidir.

Diğer ergot türevleri (ergolinler) ve sentetik dopaminerjik ilaçlar: Güçlü antiparkinson etkili yarı–sentetik ergot türevleri içinde en fazla incelenenlerden biri, **pergolid mezilat**'tır. D_2 reseptörlerden başka D_1 reseptörleri de aktive eder. Gravimetrik etki gücü bromokriptin'e göre 10–1000 kez fazladır ve daha uzun etkilidir. Ancak terapötik etkililiği (efikasitesi) levodopanınkinden düşüktür. Yan tesirleri onunkine benzer. Kapak değişimini gerektirecek şiddette ve geri dönüşsüz kardiyak valvülopatiye neden olduğu için 2007'de piyasadan çekilmiştir.

Diğer bir ergolin türü ilaç **kabergolin**'dir. Pergolid gibi kardiyak valvülopati yapma riski bulunduğundan günlük dozu 3 mg ile sınırlanmış ve 6 ayda bir transtorasik EKO yapma zorunluluğu getirilmiştir. Günde 1 mg ile başlanıp günde 0.5-1 mg artış yapılarak en fazla 3 mg verilir. Parkinson hastalığı tedavisinde başlangıçta günde 1 mg verilir; sonra 7-15 günde bir günlük doz 0.5-1 mg artırılarak günde 6 mg'a kadar çıkartılabilir. Olağan idame dozu günde 2-6 mg'dır. Endokrinolojide hiperprolaktineminin tedavisinde de kullanılır (bkz. 84. Konu).

Sentetik dopamin D_2 agonisti olan **ropinirol** Parkinson hastalığı tedavisinde hafif olgularda tek başına ve son-

ra levodopa+enzim inhibitörü kombinasyonuna ek olarak, küçük dozla başlanmak suretiyle ağızdan günde 3-9 mg'lık idame dozunda kullanılır. Levodopa ile kullanıldığında daha yüksek doz gerekebilir (günde en fazla 24 mg). Son dönemde uzatılmış salımlı formu (XL) kullanıma girmiş olup, günde 2 mg ile başlanarak haftada 2mg'lık artışlarla doz en fazla 24 mg'a kadar arttırılarak kullanılır. Bulantı-kusma, uyuşukluk, hipotansiyon (özellikle tedavinin ilk günlerinde), halüsinasyonlar ve diskinezi gibi sınıfa özgü dopaminerjik yan tesirlerden başka gündüz gelen uykululuğa ve birden uykuya dalmaya neden olabilir. Diğer bir **sentetik D_2 agonisti** olan **pramipeksoi,** benzeri ilaçlar gibi tek başına veya levodopa kombinasyonuna ilave olarak kullanılır. Tek başına başlangıçta günde 3 kez 88 mikrogram (bir tablet) verilir, başlangıçta 5-7 günlük, ve sonra bir haftalık basamaklarla doz artırılır (günlük maksimum dozu 3.3 mg). Yan tesirleri bakımından ropinirola benzer. Başlangıçta diskinezi yapabilir. Ropinirol gibi uzatılmış etkili formu, pramipeksol ER ("extended release"), bulunmakla birlikte henüz Türkiye'de kullanıma girmemiştir. Tüm dopamin agonistleri **ayak bileği ve bacak ödemi** yapma potansiyeli taşımaktadır.

Bütün bu dopaminerjik agonist ilaçlarla tedaviye daha önce değinildiği gibi **küçük dozla başlanır**, genellikle en az 1 haftalık aralarla doz alınan yanıta göre giderek artırılır. **Tedavi kesileceği,** zaman doz en az bir hafta boyunca azaltılarak kesilmeli, **birden kesilmemelidir.**

Amantadin: Amantadin, influenza A virusunun çeşitli suşlarına karşı profilaktik olarak salgın zamanlarında kullanılmak üzere çıkartılmış ve antiparkinson etkisi olduğu tesadüfen bulunmuş 1–aminoadamantan türevi bir antiviral ilaçtır. Terapötik etkisini, dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salıverilmesini artırmak ve onun geri-alımını (re–uptake'ini) inhibe etmek suretiyle yapar. Levodopaya ve yukarıda belirtilen dopamin reseptör agonistlerine göre parkinson hastalığında **terapötik etkililiği zayıflatır.** Genellikle tek başına değil, levodopa kombinasyonuna ve antikolinerjik ilaçlara yardımcı olarak kullanılır.

Glutamat NMDA reseptörleri üzerinde (bkz. 54. Konu) kompetitif-olmayan antagonist etki yapar; bu etkisinin de antiparkinson etkinliğine ve özellikle diskinezileri azaltıcı tesirine katkısının olabileceği ileri sürülmüştür.

Ağız yolundan başlangıçta günde 1 kez 100 mg dozunda verilir, bir haftalık aralarla günlük doz günde 2 kez 200 mg'a kadar artırılabilir. Yaşlılarda günlük doz daha düşüktür. Günde 2 kez 100 mg dozunda 2-4 hafta verilerek postherpetik nöraljiye karşı da kullanılabilir. İlacın terapötik etkisine karşı 1–3 ay süren uygulama sırasında tolerans geliştiği gözlenmiştir. Yan tesirleri genellikle hafiftir ve seyrek görülür; ancak psikotik reaksiyon yapabilir. Bunlara 34. Konuda değinilmiştir. Parkinson hastalığı tedavisinde olduğu gibi uzun süre kullanılması sırasında, seyrek olarak, periferik ödem, konjestif kalp yetmezliği ve livedo reticularis oluşturabilir.

Apomorfin, güçlü bir dopamin D_1 ve D_2 reseptör stimülanı olmasına karşın, yüksek dozda sıklıkla emezis yapması nedeniyle Parkinson hastalığında ancak **ilerlemiş olgularda uzman gözetimi altında** kullanılır (levodopa kombinasyonu veya dopamin reseptör agonistlerine yanıt vermeyen inatçı düşüş ("off") epizodları gösteren hastalar gibi). Ciltaltına günde 3–30 mg injekte edilir; bu doz 8–10'a bölünerek aralıklı uygulanır. Günlük dozu günde 10 kezden fazlaya bölmek gerekirse ciltaltına pompa ile sürekli infüzyon suretiyle de verilebilir. Uygulamaya başlamadan önceki üç gün, kan-beyin engelini aşamayan bir dopamin antagonisti olan **domperidon uygulanarak** bulantı-kusma olasılığı azaltılır; başka önlemlere de gerek vardır. Emetik yan tesiri yanında ortostatik hipotansiyon, uyuşukluk, uyku atakları ve etki artışı ("on") döneminde belirgin diskinezi de yapabilir.

Selejilin

Kimyaca L–amfetamin türevidir. Vücutta kısmen L–amfetamin ve onun metabolitlerine dönüşür. Beyindeki MAO etkinliğinin yaklaşık % 80'inden sorumlu olan ve dopamini ve tercihan feniletilamin ve benzerlerini yıkan, fakat dopaminerjik sinir uçlarında MAO A'dan daha fazla bulunan MAO B enziminin **selektif ve geri-dönüşsüz** (irreversibl) **inhibitörüdür.** Günlük dozu 10 mg'ı aşarsa selektifliği azalır. Beyinde dopamin düzeyini yükselterek ve kısmen de Parkinson hastalığının ilerlemesinde rol oynayan ve dopaminden oluşan serbest oksijen radikallerini azaltarak antiparkinson etkinlik gösterdiği sanılmaktadır. Şöyle ki dopaminerjik uçlarda dopamin'in MAO ile oksidatif deaminasyonu, hidrojen peroksid ve diğer oksijen radikallerini oluşturur:

$$\text{Dopamin} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{MAO}} \text{3,4–dihidroksifenil-asetaldehid} + H_2O_2 + NH_3$$

Bu reaksiyonla oluşan H_2O_2, indirgenmiş glutation ile tepkimeye girerek onu GSH peroksidaz enziminin aracılığıyla glutation disülfür'e (GSSG) dönüştürür.

$$H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow[\text{peroksidaz}]{\text{GSH}} GSSG + H_2O$$

H_2O_2 ve GSSG dopaminerjik uçların tahribine yol açan **"oksidasyon stresi"** faktörleridir. Selejilin'in MAO B'yi inhibe etmesi yukarıda gösterilen reaksiyonları yavaşlatır ve oksidatif stresi azaltır veya ortadan kaldırır. Deney hayvanlarında selejilin'in, başlangıçta belirtilen MPTP'nin MPP^+'ye dönüşümünü ve onun nörotoksik etkisini önlediği bulunmuştur.

Selejilin ilerlemiş olgularda yeterince etkili değildir. Parkinson hastalarında başlangıç tedavisi için tek ilaç olarak veya ilerlemiş olgularda diğer ilaçlara yardımcı olarak kullanılır. Başlangıç dönemindeki ve levodopa tedavisine gerek gösterecek kadar ilerlememiş olgularda günde 10 mg **tek başına** kullanılması levodopa tedavisine başlama gereksinimini bir yıldan az bir süre geciktirir; ancak hastalığın ilerlemesini geciktirmesi tartışmalıdır. Tedavide tek başına selejilin yerine, genellikle tek başına dopamin re-

septör agonistleri tercih edilir. **Levodopa alan hastalara** günde 5–10 mg dozunda verilmesi, levodopa dozunun azaltılmasına olanak verir. Levodopa veya levodopa + karbidopa veya levodopa + benserazid tedavisine eklendiği takdirde onların etki süresini uzatır. On–off olaylarının sıklığı ve şiddetini azaltır; doz–sonu akinezisini hafifletir. Bu etkileri beyinde levodopadan oluşan dopamin düzeyini yüksek tutmasına bağlıdır. Ancak böyle bir kombinasyon bazen kan basıncında yükselme yapabilir; tek başına günde 10 mg ağızdan alındığında böyle bir yan tesiri yoktur.

Selejilin, görece sık yan tesir yapar (bulantı, ağız kuruması, hipotansiyon, diskinezide artma, uykusuzluk, konfüzyon, halüsinasyonlar, ajitasyon, "canlı rüyalar" gibi). Bulantı, ağız kuruluğu postüral hipotansiyon ve işeme güçlüğü yapabilir. Mide–barsak mukozasındaki MAO A enzimine dokunmadığı için olağan dozda selejilin ile birlikte tiraminden zengin besin alınması hipertansif reaksiyona ("peynir" reaksiyonuna) neden olmaz. Levodapanın hipotansif etkisini artırabilir (bkz. 63. Konu).

Selejilin'in günlük dozu, 5 mg kahvaltıda ve 5 mg öğle yemeğinde olmak üzere verilir. Bu zamanlama, beyinde MAO etkinliğinin sirkadiyen ritmine (doruk etkinlik saat 12–18 arası) uygundur ve uykusuzluk, ajitasyon, halüsinasyonlar gibi yan tesirlerini azaltır. Akşam verilmemelidir, uykuyla ilgili sözü edilen yan tesirlerin sıklığı ve şiddeti artar.

Günde 10 mg selejilin (Deprenyl) veya 10 mg selejilin + 2000 Ü α–tokoferol (E vitamini) verilen denekler üzerinde yapılan ve bu tedavilerin Parkinson hastalığının gelişmesini yavaşlatıp yavaşlatmadığını incelemeye yönelik uzun süreli bir klinik deneme ("DATATOP, Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism" Denemesi) selejilinin yavaşlama yaptığını, fakat E vitaminin ilave bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Son yıllarda kullanıma giren bir diğer MAO B inhibitörü de **rasajilin**'dir. Kimyasal yapısı selejiline benzer ancak selejilinden farklı olarak amfetamin ve metamfetamine metabolize olmaz, dolayısıyla sempatomimetik etkisi yoktur, yan etki profili daha güvenlidir. DATATOP çalışmasına benzer şekilde rasajilin ile yapılan TEMPO ve ADAGIO çalışmaları sonrası bu molekülün "hastalık modifiye edici etkisi" gündeme gelmiştir, ancak yukarıda da belirtildiği üzere bu etkinin ilacın hastalığın gelişimini yavaşlatmasından çok, tedaviye erken başlanılması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. TEMPO çalışmasında rasajilin monoterapisinin semptomatik etkisi gösterilmiştir. Günde tek doz, 1 mg olarak kullanılır.

Entakapon

Beyinde ve özellikle periferde dopamin'in **katekol-O-metil transferaz (KOMT)** ile inaktivasyonunu engeller; **adıgeçen enzimin selektif inhibitörüdür.** Levodopa + dopa dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonu verilmekte olan, buna karşın stabilize edilemeyen ve doz–sonu akinezisi gösteren hastalarda bu **kombinasyonla birlikte** kullanılır. Son zamanlarda levodopa/karbidopa/entakapon sabit kombinasyon tableti de piyasaya çıkarılmıştır (Stalevo gibi). Tek başına veya bu kombinasyon dışında diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaz. Dopa dekarboksilaz inhibitörünün açık bıraktığı tek alternatif metabolizma yolağı olan 3-OH metillenmesi olayını inhibe ederek kandaki **levodopa konsantrasyonunu daha da artırır.** Kan–beyin engelini aşabilir. Levodopa dozunun yaklaşık %10 -30 azaltılmasına olanak verebilir. Ağızdan her bir levodopa kombinasyonu dozuyla birlikte 200 mg verilir; günlük maksimal dozu 2 g'dır. Bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, diskinezi ve sersemlik ve ağız kuruluğu yapabilir. Hepatotoksik etki potansiyeli düşüktür; serumda karaciğer enzimlerini nadiren yükseltir. KOMT inhibitörü diğer bir ilaç olan **tolkapon** hepatotoksik olması nedeniyle terkedilmiştir. Entakapon idrarı kırmızı veya kahve rengine boyayabilir.

2. SANTRAL ETKİLİ ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR:

Bu ilaçlar, SSS'ne geçebilen kolinerjik ilaçların veya toksik maddelerin (nikotin, fizostigmin, organik fosfatlı insektisidler ve deneysel ilaçlar olan tremorin ile onun vücutta dönüştüğü aktif metaboliti olan oksotremorin gibi) insanlarda ve deney hayvanlarında yaptığı tremorları etkin bir şekilde antagonize ederler. Maymunlarda mezensefalonda yapılan lokal lezyonlara bağlı tremorları da geçirirler. Deney hayvanlarında antikolinerjik ilaçlar elektroensefalogramda depresyon belirtilerine (yüksek voltajlı yavaş aktiviteye) neden olurlar; buna karşılık, nikotin ve benzeri kolinerjik stimülanlarm veya retiküler formasyonun elektriksel stimülasyonunun EEG'de yaptığı aktivasyonu* (düşük voltajlı hızlı aktiviteyi) inhibe ederler. Antikolinerjik ilaçların, deney havyanında EEG'de yaptıkları depresyona paradoksik olarak genellikle davranışsal eksitasyon eşlik eder; yani bu ilaçların EEG ve davranış üzerinde yaptıkları etkiler arasında kopukluk veya ayrışma (disosiyasyon) vardır.

Striatumdaki kolinerjik kavşaklarda muskarinik tipteki asetilkolin reseptörlerini (bkz. 54. Konu) bloke ederek asetilkolinin etkinliğini azaltırlar. Böylece Parkinson hastalığı patojenezinin temelini teşkil eden striatumdaki kolinerjik etkinliğin dopaminerjik sistemin zayıflaması üzerine ortaya çıkan egemenliğini azaltırlar. Antiparkinson etkileri, genelde **levodopa ve dopamin reseptör agonistlerininkine göre zayıftır.** Rijiditeyi ve tremoru azaltmada, bradikinezi üzerinde olduğundan daha etkilidirler. Siyaloreyi (salya akmasını) da düzeltirler. Genelde olumlu olan bu özelliklerine karşın bellekle ilgili kolinerjik sistemi de antagonize etmelerine bağlı olarak belleği zayıflatabilmeleri nedeniyle idiyopatik Parkinson hastalığı tedavisinde pek tercih edilmezler. Başlıca kullanılış yerleri nöroleptik ilaçların ve diğer antidopaminerjik ilaçların yaptığı distoni ve diğer ekstrapiramidal bozuklukların tedavisidir; ancak tardif diskineziye karşı etkisizdirler ve daha da kötüleştirebilirler.

Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan antikolinerjik ilaçlar, santral antikolinerjik etkileri periferik antikolinerjik etkilerine göre daha güçlü olan tersiyer veya sekonder amin yapılı maddelerdir. Bu ilaçların antiparkinson tesirlerine karşı, uzun süre kullanıldıklarında tolerans gelişir.

* Buna elektriksel uyanç (electrical arousal) adı da verilir.

Kuvaterner azot türevi antikolinerjik ilaçlar kan-beyin engelini aşamadıklarından bu indikasyonda kullanılmazlar.

Yan tesirlerinin diğer ilaçlarınkilere göre daha selim oluşu nedeniyle başlangıç halindeki **hafif olgularda ilk sırada kullanılan ilaçlardır**. Kognitif fonksiyon bozukluğu yapma olasılıklarının düşük olduğu genç hastalarda özellikle tercih edilirler. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan antikolinerjik ilaçların adları ve dozları aşağıda gösterilmiştir:

İlaç	Günlük dozu
Biperiden (Akineton)	2–8 mg
Triheksifenidil (Artane, Aparkan)	5–20 mg
Benztropin mezilat (Cogentin)	1–6 mg
Bornaprin hidroklorür (Sormodren)	4–12 mg
Fenotiazin türevi antikolinerjikler:	
Dietazin (Diparcol)	400–800 mg
Etopropazin (Parsidol)	100–600 mg
Antihistaminik etkili antikolinerjikler:	
Difenhidramin	75–150 mg
Orfenadrin	100–250 mg
Klorfenoksamin	60–80 mg

Bunlardan Türkiyede bulunanlar **biperiden** (Akineton) ve bornaprin hidroklorür (Sormodren)'dir. Benztropin ve biperidenin injeksiyonluk preparatı da vardır ve ilaca bağlı ağır akut distonik reaksiyonların tedavisinde kullanılır.

Antikolinerjik ilaçların çeşitli **yan tesirleri** vardır. Bunları periferik ve santral diye ikiye ayırmak mümkündür. Periferik yan tesirleri (bkz. 72. Konu), görme bulanıklığı (siklopleji nedeniyle), ışıkta göz kamaşması (midriyazis nedeniyle), göz–içi basıncı artması (glokomda kullanılmamalıdırlar), ağız ve boğaz kuruluğu, anhidrozis, konstipasyon ve idrar retansiyonudur. Santral sinir sistemi ile ilgili yan tesirler, ataksi, dizartri, hipertermi ve bazı kognitif ve diğer mental bozukluk belirtileri (amnezi, ajitasyon, konfüzyon, delüzyon ve halüsinasyonlar) dır. Öfori ve vizüel hallüsinasyonlara neden olmalarından dolayı seyrek de olsa biperiden, triheksifenidil, benztropin ve orfenadrin'in kötüye kullanıldığı ve bu ilaçların bağımlılık oluşturduğu bildirilmiştir. (bkz. 65. Konu).

Difenhidramin, orfenadrin ve klorfenoksamin gibi **antihistaminik ilaçlar** ilave olarak antikolinerjik etkiye de sahiptirler. Bunlar antikolinerjik ilaçlara göre daha düşük antiparkinson etkinlik gösterirler. Antikolinerjik ilaçların yan tesirlerine dayanamayan yaşlı hastalarda kullanılabilirler. En sık kullanılan **difenhidramin** olup günde olarak 3 kez 25–50 mg dozunda verilir. Yukarıda adı geçen antihistaminik ilaçların sedatif etkisi de vardır, hastalığın uykusuzluk ve anksiyete gibi belirtilerine de iyi gelirler.

3. DİĞER İLAÇLAR:

Bu grupta halen sadece trisiklik antidepresanlar vardır.

Trisiklik antidepresanlar: Bu tür antidepresan ilaçlar tek başlarına yüksek dozda kullanıldıklarında Parkinson hastalığı belirtilerine benzer yan tesirlere neden olabilirler. Buna karşılık, levodopa veya antikolinerjik ilaçlarla birlikte ufak dozda kullanıldıklarında bu ilaçların terapötik etkilerini artırırlar. Trisiklik antidepresanların antikolinerjik etkileri vardır. Bu ilaçlar ayrıca, periferde ve santral sinir sisteminde monoaminerjik sinir uçlarında amin pompasını inhibe ederek katekolaminlerin (özellikle noradrenalin'in) ve serotonin'in geri–alımını ("uptake"ini) inhibe eden ilaçlardır. Ancak dopamin re–uptake'i üzerindeki inhibitör etkileri zayıftır. Antiparkinson etkileri, esas olarak antikolinerjik etkilerine bağlıdır.

Trisiklik antidepresanlar deney hayvanlarında levodopanın presör etkisini artırırlar. Ancak insanda levodopanın noradrenaline dönüşmesi önemsiz derecede olduğundan trisiklik antidepresanların levodopadan oluşan noradrenalin'in adrenerjik sinir-uçlarına geri-alımını önleyerek hipertansif nöbet yapmaları beklenmez. Bundan dolayı bu iki grup ilaç bir arada kullanılabilirler.

CERRAHİ TEDAVİ

Motor korteksin corpus striatum tarafından kontrolunda rol oynayan yolaklar, bazı talamik çekirdeklerden geçerler (Şekil 69.2). Özel durumlarda, **talamus üzerinde** yapılan stereotaksik cerrahi girişimle, Parkinson belirtileri giderilebilir. Cerrahi girişim esas itibariyle tek taraflı tremor ve rijidite gösteren ve ilaçla tedaviye yanıt vermeyen olgularda gerekli olabilir. Levodopanın, bromokriptin ve benzerlerinin tedaviye girmesi, söz konusu hastalıkta talamotomi yapma gereğini ileri derecede azaltmıştır. Son zamanlarda aborsiyon olgularından sağlanan fötusun (homolog) **ventral mezensefalon dokusu**nun (s. nigra'yı içerir) veya hastanın (otolog) adrenal medulla dokusunun, **putamen'e** veya lateral ventrikül içinde **n. caudatus'a transplantasyonu** yapılmıştır. Lokal dopamin düzeyini yükseltmeye yönelik olan bu tedavi yaklaşımının başarısı tartışmalıdır. Motor fonksiyonda kısmi bir düzelme yapmakta ise de kullanılan ilaç dozunda azaltmaya olanak vermemekte ve postoperatif morbidite yüksek olmaktadır. Eğer yarar sağlamışsa, bu, kısa süreli olmaktadır.

İleri dönemdeki hastalarda, termokoagülasyonla yapılan pallidotomi veya subtalamik nukleus ve nucleus ventralis intermedius thalami'nin 100 Hertz üstünde bir frekansla **elektriksel akımla stimülasyonu** gibi cerrahi girişimler de başarılı sonuçlar vermektedir. Bu cerrahi yöntemler bugün talamotominin yerini almıştır.

II. DİĞER HAREKET BOZUKLUKLARI VE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Parkinson hastalığı dışında kalan hareket bozukluklarının başlıcaları, jeneralize ve fokal distoniler, esansiyel tremor, kore, tikler, myoklonus ve iyatrojenik bir hareket bozukluğu olan tardif diskinezidir. Bu bozukluklara özgül (spesifik) olarak etkili bir ilaç veya ilaç grubu yoktur, Kitabın daha önceki konularında belirtilen ilaç veya ilaç gruplarından bazıları bunların tedavisinde de kulanılırlar. Sözü edilen hareket bozukluklarının kısa tanımları ve onların ilaçla tedavisinde uygulanan yaklaşımlar aşağıda belirtilmiştir.

Distoniler: Geniş anlamında, SSS lezyonlarına bağlı olarak gelişen çizgili kas tonusundaki bozukluklardır. Sık-

lıkla, burulmaya ve yinelenen hareketlere veya anormal duruşlara (postürlere) yol açan, sürekli, yerel kas kasılması sendromudur. Tuttuğu bölgenin boyutlarına ve dağılımına göre **fokal distoniler** (blefarospazm, oromandibuler distoni, tortikolis vb.), **segmental distoniler** (boyun ve gövdeyi tutan aksiyal distoni, baş–boyun bölgesini tutan kranyal distoni, brakial distoni ve krural distoniler gibi), **jeneralize distoni** (krural distoni + diğer bir veya birkaç segmental distoni türü) ve diğer bazı türleri ayırt edilir. Hepsinde postür bozukluğu olmamakla beraber, jeneralize distonilere, *torsiyon (burulma) distonileri* adı da verilir. İdiyopatik tipi ve çeşitli sistemik bozukluklara veya SSS'deki lokal bozukluklara bağlı olan ikincil tipleri vardır. Parkinson hastalığı çerçevesinde veya psikojenik olarak da gelişebilirler. Kural olarak, ekzersiz ve stres distoniyi artırır; istirahat, uyku ve hipnoz ise şiddetini azaltır. İkincil distonilerde genellikle striatumda (özellikle putamen'de) ve daha az sayıdaki olguda lateroventral talamusta ve rostral mezensefalonda lezyon bulunmuştur; idiyopatik olgularda ise ışık mikroskopu ile bu yerlerde histolojik bir bozukluk bulunamamıştır. İdiyopatik distoni olgularının çoğunda hastalık herediterdir; bu tür distoni genellikle çocuklukta ve ergenlik döneminde başlar. Şu ana kadar 13 gen lokusu saptanmış ve bunların 3'ü ile ilişkili mutant proteinler gösterilmiştir. DYT5 ya da DOPA'ya yanıt veren distoni diye adlandırılan formu, L-DOPA ile dramatik düzelme gösterir.

Tedavisinde en tercih edilen ilaçlar *santral etkili antikolinerjik ilaçlar*dır. Bunlardan en fazla denenen triheksifenidil'dir. Bu ilaçların yüksek dozda kullanılması gerekir. Triheksifenidil günde en az 40 mg dozunda ağızdan verilir. Doz günde 80–100 mg'a kadar artırılabilir. Çocuklar ilacın, bu yüksek dozlarına iyi dayanırlar ve günlük doz 80 mg'ın altında olduğu sürece tipik antikolinerjik yan tesirlerin belirgin olmadığı görülmüştür. Erişkinlerin ve özellikle yaşlıların dayancı düşüktür. Yeterli yanıt alınamazsa veya yan tesir nedeniyle doz yükseltilemezse, ikinci ilaç olarak **klonazepam, baklofen, dopaminerjik reseptör agonistleri** (bromokriptin, lizurid, pergolid gibi) ve **levodopa + dekarboksilaz inhibitörü** ya da **karbamazepin veya diazepam** eklenir. Bu ikili kombinasyonlarla yeterli sonuç alınamazsa, nöroleptikler (pimozid gibi) veya tetrabenazin eklenebilir. Tetrabenazin dopaminerjik uçlarda dopamin kaybı ("deplesyon") yaparak aşırımı zayıflatır. Kas içine **botulinum toksini** injeksiyonu suretiyle bazı distonilerin tedavisine, 57. Konuda değinilmiştir. İlaçla tedavi edilemeyen ağır jeneralize olgularda pallidotomi, pallidal derin beyin stimülasyonu ve talamotomi yapılabilir. Herediter myoklonik distoniler ilginç olarak etil alkol alındığında geçici olarak düzelir.

Esansiyel tremor: Ekstremiteler, parmaklar, baş, çene, ağız, göz kapakları, ses telleri dahil çeşitli vücut kısımlarının ritmik ve görece ufak amplitüdlü osilasyonları (titreşimleri) ile kendini gösteren, etyopatojenezi bilinmeyen bir hastalıktır. Tremor, hasta herhangi bir iş yapmaya (örneğin su içmek için bardağı tutmaya) niyetlendiği zaman ortaya çıkar ("niyetlenme tremoru", intansiyonel tremor). Esansiyel tremor bu bakımdan serebeller tremora benzer; çoğu zaman istirahat halinde görülen Parkinson hastalığı tremorundan ayrılır. İnceleme yapılan ülkelerde 40 yaşından yukarı nüfus kesiminde prevalansı % 0.4 ve 5.6 arasında bulunmuştur. Titreşim frekansı, fizyolojik tremorunkine aşağı yukarı eşit (6–12 Hertz) bulunmuştur. Genellikle titreşimlerin frekansı ile amplitüdü arasında ters orantı vardır. Başlangıçta tek taraflı olur. Genellikle monosemptomatik, yavaş olarak ilerleyen ve kısmen herediteye bağlı olan kalıcı bir nörolojik bozukluktur. Hekime başvurma gereğini duyanlar, genellikle büyük amplitüdlü (tip II) olgulardır. Baştaki tremor (bu hastalara halk arasında "sallabaş" denilir), ilaçla tedaviye genellikle iyi yanıt vermez.

Tedavisinde en tercih edilen ilaçlar *primidon ve beta–blokör*ler (özellikle propranolol)'dur. Tremorolitik etkinliğin β_1 değil, β_2–reseptörlerin blokajına bağlı olduğu saptanmıştır. Bu nedenle kardiyoselektif beta–blokörler, propranolol gibi non–selektif olanlar kadar etkili değildirler. Her ne kadar ekstrafüzal ve intrafüzal kas liflerindeki β–reseptörler kasın kasılmasını modüle edebilirler ve katekolamin düzeyinin yükselmesine bağlı fizyolojik tremorda veya sempatomimetik ilaçlara bağlı tremorda rol oynayabilirlerse de, bu ilaçların sözkonusu etkinliğinin periferik mi, yoksa santral mı olduğu kesin olarak saptanmamıştır. Lipofilik olmayan ve dolayısıyla SSS'ne sokulması kısıtlı olan ilaçların da propranolol derecesinde etkili olabilmeleri, santral etkinin aleyhine bir bulgudur. İntrinsik sempatomimetik etkinliği olan beta–blokörler (pindolol gibi, bkz. 43. Konu), bu indikasyonda kullanılmazlar; tremorda artma yapabilirler.

Propranolol'un ağızdan alınan tek dozundan sonra etkisi 1–3 saat içinde başlar. Bu ilacın esansiyel tremorda olağan günlük dozu 120–240 mg'dır. Titreşim amplitüdü büyük olan olgularda daha fazla etkilidir. Tremorun amplitüdünü, ortalama olarak yaklaşık % 45 oranında azaltır. Yanıt olgudan olguya değişkenlik gösterir; yüksek frekanslı bazı olgular hiç yanıt vermeyebilirler. Beta–blokörlerle yapılan tedaviye birden son verilmemelidir; böyle yapılırsa tremorda 3–5 gün sonra "rebound" artma olur. Ayrıca başka semptomlar da ortaya çıkar.

Sedatif ilaçlardan **primidon** ve **fenobarbital,** beta–blokörlerin alternatifidir. Etil alkol de tremorolitik bir maddedir; fakat pratik nedenlerle tedavide kullanılmaz. Primidon vücutta fenobarbital'e ve diğer bir metabolite dönüşür; kendisinin tremorolitik etkisi bu metabolitlerinkinden daha fazladır. Primidonun tremor amplitüdü üzerindeki etki derecesi propranololunkine aşağı yukarı eşittir. Az sayıda hastada tremoru tamamiyle baskıladığı bulunmuştur; böyle bir durum propranolol tedavisi ile nadir görülür. Primidon, başlangıçta çok küçük dozda (günde ağızdan 62.5 mg) verilir; doz 2–3 hafta içinde, giderek olağan düzeye (günde 3 kez 250 mg'a) çıkarılır. Böyle bir yaklaşımla primidonun hepatik enzim indüksiyonu yapması sağlanır ve olağan dozun hemen verilmesi halinde sık görülen bulantı, kusma ve ataksiye karşı tolerans oluşturulmuş olur. Fenobarbital esansiyel tremorda günde 2 kez ağızdan 60 mg dozunda kullanılır. Şiddetli olgularla VIM nükleusun stimülasyonu ile çarpıcı olumlu sonuçlar alınmaktadır. **Serebeller tremor** ilaç tedavisine iyi yanıt vermez; klonazepam, levodopa, antikolinerjik ilaçlar ve klozapin denenebilir.

Kore: Öngörülemeyen bir şekilde birden meydana gelen, kısa süreli, sıçrayıcı nitelikte, düzensiz, istem–dışı harekettir. Tek başına olur veya distoni, Parkinson sendromu, myoklonus ve daha birçok nörolojik bozukluğa eşlik eder.

Korenin bütün bir ekstremiteyi ilgilendiren geniş amplitüdlü şekline *balizmus* adı verilir. Distonik postür bozukluğu zeminine binen şekline *koreoatetoz* denilir. Kore, **ekstrapiramidal yapıların (striatum, globus pallidus ve subtalamik nukleus) disfonksiyonuna bağlıdır.** Disfonksiyon yukarıda adı geçen bazal gangliyonların niyetlenilen veya devam eden hareketi pekiştirememesi ve istenmiyen bozucu hareketleri baskılayamaması şeklinde kendini gösterir. Disfonksiyona, Şekil 69.2'de gösterilen ekstrapiramidal feeedback sistemleri arasındaki dengenin bozulmasının yol açtığı ileri sürülmüştür.

Kore tedavisi, yukarıda belirtilen disfonksiyonun düzeltilmesine yöneliktir; ya nigrostriatal dopaminerjik etkinliğin azaltılması veya GABAerjik etkinliğin artırılması hedeflenir. Ancak birinci yaklaşımı sağlayan **nöroleptik ilaçlarm** (bkz. 62. Konu) veya dopaminerjik sinir uçlarında dopamin kaybı (deplesyon) yapan ilaçların (**tetrabenazin** gibi), ciddi yan tesirlerinin bulunması, ikinci yaklaşımın pek etkili olmaması ve diğer bazı pratik nedenlerle korenin ilaçla tedavisinde halen uzun süreli başarı şansı düşüktür.

Tikler: Bunlar çok kısa süreli istem–dışı bir hareket veya jest ya da ses çıkarma şeklinde olurlar. Genellikle yüz, boyun, omuz, solunum veya karın kaslarında olurlar. Tiklerin çoğu klonik niteliktedir ve myoklonusa benzerler; az bir kısmı distonik niteliktedir. Myoklonustan ve koreden farklı olarak istemli bir şekilde de meydana gelebilirler ve geçici bir süre için istemle baskılanabilirler; ayrıca, uykuda kaybolmazlar. Daha ziyade tipik ve atipik **Giles de la Tourette sendromu** şeklinde ortaya çıkarlar. Patojenezinde dopaminerjik reseptör aşırı-duyarlığının (supersensitivitesinin) rol oynadığı varsayım olarak ileri sürülmüştür. Genellikle tiklerin tedavisi gerekmez; ancak kişinin sosyal ve meslek yaşamını bozacak kadar ciddi ise tedavisi gerekir. Halen **nöroleptik ilaçlar**la (bkz. 62. Konu) tedavi edilmektedir. Bunlardan en fazla denenenler **haloperidol, flufenazin, sulpirid** ve **pimozid**dir. Locus coeruleus'u inhibe eden **klonidin** (bkz. 38. Konu) fonik tiklere karşı yararlı bulunmuştur. Sözkonusu sendromda beyinde serotonerjik hipoaktiviteyi gösteren kanıtlar bulunduğundan **klomipramin ve klonazepam** gibi serotonerjik etkili ilaçlar (bkz. 63. Konu) halen denenmektedir. Lityum, MAO inhibitörleri, antikonvülsanlar, propranolol, levodopa, amantadin ve baklofen'in etkili olduğu bildirilmiş, fakat bunlarla yeterli sayıda deneme yapılmamıştır. Tiklerin tedavisinde **davranışsal terapi ve psikoterapi** de yararlı olur.

Myoklonuslar: Sıçrama şeklinde olan ritmik kısa süreli istem–dışı hareketlerdir. Çok çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşurlar. Bazı tiplerinde serebellumda Purkinje hücrelerinde ve nucleus dentatus ile ondan çıkan yolaklarda bozukluk saptanmıştır. Posthipoksik olanlarda bazal gangliyonlarda lezyon bulunmuştur. Deneysel hayvan modellerinde serotonerjik (belki de GABAerjik) aşırımın bozulmasının myoklonusta rol oynadığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir.

Bazı hastalarda *fenitoin, primidon* ve *barbitüratların* etkili olduğu bulunmuştur. Posthipoksik myoklonusa karşı *klonazepam* ve *sodyum valproat* etkili bulunmuştur; serotonerjik aşırımı güçlendiren *5–hidroksitriptofan* (5–HTF)'nin ve dopaminerjik aşırımı güçlendiren levodopa'nın (bir MAO inhibitörü ile birlikte) posthipoksik bazı olgularda düzelme yaptığı bulunmuştur. 5–HTF günde 1000 mg dozunda ağızdan verilir. Sık olarak yan tesir yapar; bunların başlıcaları, bulantı, kusma, diyare ve afektif bozukluklar (mani ve depresyon)'dur. 5–HTF tek başına veya bir dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte (karbidopa gibi) verilir. Serotonin veya noradrenalin antagonistleri posthipoksik myoklonusu kötüleştirirler. Bu gözlemler sözkonusu durumda beyinde serotonerjik hipoaktivitenin bulunduğunu doğrular. İdiyopatik kortikal myoklonus olguları *pirasetam* ile tedavi edilebilir (bkz. 68. Konu).

Tardif diskinezi: Nöroleptik ilaçlarla yapılan uzun süreli tedavinin bir komplikasyonu olarak meydana gelen bu duruma 62. Konuda değinilmiştir.

Amiyotrofik lateral skleroz: Omurilikteki motonöronları tutan bir hastalıktır. Yaşamı uzatmak ve son dönemde uygulanması gerekecek olan mekanik vantilasyona kadar geçen süreyi uzatmak için **riluzol** kullanılır (bkz. 57. Konu).

III. ALZHEİMER HASTALIĞI ve TEDAVİSİ

Bir insanın günlük yaşamını etkileyecek derecede zihinsel yeteneğinin azalmasına **demans** adı verilir. **Alzheimer hastalığı** en sık görülen demans nedeni olup ilerleyici bir hastalıktır. Alzheimer hastalarının yaklaşık %5'ini oluşturan **ailesel şeklinde** 3 farklı gende (presenilin 1, presenilin 2 ve amiloid prekürsör protein ile ilişkili genlerde) mutasyonlar gösterilmiştir. **Sporadik şekl**inde ise, en önemli risk faktörü yaştır. Alzheimer hastalığının 60-64 yaşları arasında %1 olan prevalansı, 85 yaşında %35-40 düzeyine ulaşır Ailede Alzheimer hastalığı öyküsünün bulunması, düşük eğitim düzeyi, bilinç kaybına neden olmuş kafa travması, apolipoprotein–E'nin ε4 alelinin ve beta-amiloidin (Aβ) yıkımında görev yaptığı düşünülen α_2–makroglobulin gen silinmelerinin (delesyonlarının) sporadik Alzheimer hastalığına yatkınlık oluşturduğu saptanmıştır.

Hastalığın karakteristik patolojik bulguları, beyinde ekstrasellüler senil plaklar, nöronların içinde nörofibriler yumaklar ("tangles"), sinaps ve nöron kaybıdır. Biyokimyasal çalışmalar kortekste bazı nöromediyatörlerin ve özellikle *asetilkolinin azaldığını göstermiştir.* Kolinerjik ana projeksiyon nükleusu olan Meynert'in bazal çekirdeğinde (bkz. 54. Konu) dejenerasyon saptanmıştır. Kolinerjik nöronların dejenerasyonunun amnezi ve bilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir. Korteksteki serotonerjik ve noradrenerjik yetmezlik de hastalığın depresyon gibi davranışsal semptomları ile ilişkili olabilir.

Alzheimer hastalığının tedavisine başlamadan önce hastalığın bu konuda deneyimli bir uzman tarafından *kesin tanısının konulması* gerekir. Tanıya yönelik girişimler bağlamında hastanın **bilişsel (kognitif) global ve davranışsal**

işlevlerinin durumu, günlük yaşamla ilgili etkinliklerinin düzeyi değerlendirilmeli ve bunlara yönelik **anketlerle** (örneğin *mini-mental durum incelemesi/MMSE, "mini mental-state examination"* gibi) **skorlama** yapılmalıdır. Ayrıca tedavi uzun süreli olacağı ve hastanın izleyen hekimle işbirliği yapması gerekeceği için uyunç durumu hakkında da bir kanıya varılmalıdır. Halen terapötik etkililikleri klinik denemelerle kanıtlanmış olan **üç geri-dönüşlü (reversibl) antikolinesteraz ilaç** olan donezepil, rivastigmin ve galantamin, **hafif ve orta şiddetteki hastalarda indikedir.** Azalmış olan belleği ve diğer bilişsel işlevleri artırırlar veya daha da bozulmasını önlerler; hastalığın ilerlemesini yavaşlatırlar. Üçü de halen Türkiyede pazarlanmıştır. Bir görüşe göre tedavinin başarılı olabilmesi için MMSE skorunun 12 puanın üstünde olması gerekir. Bu üç ilaç tersiyer amin yapısında oldukları için kan-beyin engelini geçerler ve beyindeki kolinerjik sinapslarda, bu arada bilişsel fonksiyonlarla ilgili olan bölgelerdeki sinapslarda asetilkolini yıkan **asetilkolinesteraz enzimlerini inhibe ederek,** hastalık nedeniyle zayıflamış olan kolinerjik uyarı aşırımını güçlendirirler. Bu ilaçların aynı zamanda toksik amiloid β oluşumunu azalttığı, bu nedenle hastalığın ilerlemesini de önlediği öne sürülmüştür. Antikolinesterazların ayrıca, hastaların delüzyon, ajitasyon, halüsinasyon gibi semptomlarında da iyileşme yaptıkları ve **Lewy cisimcikli demans**ta da yararlı olabildikleri gözlemlenmiştir.

Bu hastalıkta halen yararı kanıtlanmış dördüncü ilaç olan ve yeni kullanıma giren **memantin,** beyinde glutamerjik (nörotransmiter olarak glutamik asid salıveren) sinapslarda postsinaptik NMDA tipi glutamat reseptörlerine bağlanarak onu bloke eder. Glutamat eksitasyon yapıcı ve nörotoksik bir nörotransmiterdir (bkz. 54. Konu)

Geri-dönüşlü kolinesteraz inhibitörleri (anti-kolinesterazlar): Hafif ve orta şiddetteki Alzheimer olgularında kullanılırlar. Farmakolojik ve terapötik etkileri, yan tesirleri ve diğer özellikleri bakımından birbirine benzerler. Ortak yan tesirleri, bulantı, kusma, iştah azalması, uykusuzluk, konfüzyon, yorgunluk, sersemlik, uyuşukluk, aritmiler ve bradikardidir; nadiren peptik ülser oluşturabilirler. Peptik ülsere yatkınlığı olanlarda, astma öyküsü olanlarda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, supraventriküler iletim anormalliği (hasta sinus sendromu ve A-V blok gibi), üriner retansiyon ve karaciğer bozukluğu olanlarda ihtiyatla kullanılmalıdırlar. Ekstrapiramidal bozukluk olanlarda belirtileri kötüleştirirler. Başlangıçta düşük dozda verilirler, alınan yanıta ve hastanın dayancına göre doz yavaş olarak artırılır. Böylece ilaçların periferik yan tesirlerine (bulantı ve diyare gibi) karşı hastanın dayancı artırılmış olur. İdame dozuna geçildikten sonra hastanın bilişsel işlevlerindeki düzelme 2-4 ay sonra ve daha sonra 6 ayda bir değerlendirilmelidir. Dört ay içinde hastanın durumu (örneğin MMSE skoru) daha iyileşmemişse veya kötüleşmişse tedavi doz azaltılarak kesilir. Ayrıca uzun süre tedavi edilip durumu stabilize edilmiş hastalarda ilaç kesilerek 4-6 hafta sonra yapılan değerlendirmede bilişsel işlevlerde bozulma ortaya çıkıp çıkmadığı araştırılır. Bu ilaçsız sürede belirgin bozulma olursa tedavi yeniden başlatılır.

Donezepil başlangıçta ağızdan günde bir kez (gece yatarken) 5 mg verilir. Gerekirse 1 ay içinde doz günde 10 mg'a kadar artırılır. **Rivastigmin** başlangıçta günde 2 kez 1.5 mg verilir; alınan yanıta ve hastanın dayancına göre günlük doz en az 2 haftalık aralarla 12 mg'a kadar artırılır. Olağan idame dozu günde 2 kez 3-6 mg'dır. **Galantamin,** başlangıçta 4 hafta boyunca günde 2 kez 4 mg verilir. Daha sonra günlük doz, gerekiyorsa günde 2 kez 8 mg'a çıkarılır ve 4 hafta bu dozla devam edilir. Olağan idame dozu günde 8-12 mg'dır.

Memantin: Yukarıdaki 3 ilaçtan farklı olarak asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmez. Terapötik etkinliği yukarıda belirtilen mekanizma ile beyinde glutamerjik sinapslarda aşırımın bloke edilmesine bağlıdır. **Orta şiddetteki ve ağır** Alzheimer olgularının tedavisinde indikedir. Hafif olgularda önceki ilaçlar kullanılır. Memantin başlangıçta günde 1 kez sabahları 5 mg verilir; bir haftalık aralarla her seferinde 5 mg olmak üzere doz günde 2 kez 10 mg'a kadar artırılabilir. Epilepsili ve böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır; ağır böbrek yetmezliği olanlarda kontrindikedir. Sersemlik, konfüzyon, baş ağrısı ve halüsinasyonlar yapabilir; daha az sıklıkla kusma, anksiyete, çizgili kaslarda tonus artması (sertlik), sistit ve libidoda artma yapabilir.

Yardımcı ilaçlar ve kullanılması kontrindike olan ilaçlar: Alzheimer hastalığında depresyon ve psikotik semptomlar da hastaların günlük yaşamlarını ileri derecede olumsuz etkilemektedir. Depresyon tedavisinde serotonin veya serotonin-noradrenalin geri-alım (re–uptake) inhibitörleri (bkz. 63. Konu) kullanılabilir. Ajitasyon ve psikotik semptomların varlığında düşük antikolinerjik ve ekstrapiramidal yan tesirli atipik antipsikotik ilaçlar (klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon gibi) tavsiye edilmektedir. Yaşlı hastaların ekstrapiramidal yan tesirlere daha duyarlı olmaları nedeniyle antipsikotik ilaçlar etkin olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Bu ilaçlar, Alzheimer hastalarında, psikoz tedavisinde kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlarda etkin olabilmektedir (risperidon 1-2mg/gün, olanzapin 2.5 veya 10 mg/gün, ketiapin 25 mg/gün gibi). Antipsikotik ilaçlarla çok kolay ekstrapiramidal yan tesir geliştiren hastalarda, Alzheimer hastalığından çok, Lewy cisimcikli demans akla gelmelidir.

Hastalığın patojenezinden ve epidemiyolojik çalışmalardan yola çıkılarak denenmekte olan başka tedavi yöntemleri de vardır: estrojen tedavisi, anti-inflamatuvar ilaçlar, antioksidan ajanlar, ginkgo biloba ekstresi, nörotrofik faktörler, anti-amiloid (sekretaz inhibitörleri, aşı) yaklaşımlar gibi. Çoğu ümit verici olan bu tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir.

Ayrıca bazı ilaçların Alzheimer hastalarında **kullanılmasından sakınmak** gerekir. Bunlar; trisiklik antidepresanlar, antikolinerjik antiparkinson ilaçlar, kan–beyin engelini geçen belladon alkaloidleri ve antispazmodik ilaçlar, kinidin gibi bazı antiaritmik ilaçlar ile özellikle uzun etkili olan benzodiazepinlerdir. Dopaminerjik antiparkinson ilaçların bu hastalarda kolaylıkla halüsinasyon ve ortostatik hipotansiyona yol açabileceği hatırda tutulmalıdır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. LEVODOPA MÜSTAHZARLARI:

a) Sadece levodopa içerenler:

- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

b) Levodopa + benzerazid içerenler:

- Madopar Tablet (Deva): 100 mg levodopa ve 25 mg benserazid (Madopar 125) ve 200 mg levodopa ve 50 mg benserazid (Madopar 250), 30 tablet/kutu
- Madopar HBS (kontrollü salınan Hidrodinamik Balans Sistemi) Kapsül (Deva): 100 mg levodopa ve 25 mg benserazid , 30 kapsül/kutu

c) Levodopa + karbidopa içerenler:

- Sinemet Tablet (Merck Sharp& Dohme): 250 mg levodopa ve 25 mg karbidopa, 30 tablet/kutu

d) Levodopa + karbidopa + entakapon müstahzarları:

- Stalevo Film Kaplı Tablet (Novartis): levodopa/karbidopa/entakapon oranları: 50/12.5/200 mg, 100/25/200 mg ve 150/37.5/200 mg içeren tabletler, 100 tablet/kutu

2. AMANTADİN MÜSTAHZARLARI.

- PK-Merz Tablet (Assos): 100 mg amantadin sülfat , 30 tablet/kutu
- PK-Merz İnfüzyon Çözeltisi İ.V. (Assos): 200 mg amantadin sülfat /500 ml, 2x 500 ml şişe/kutu

3. BROMOKRİPTİN MEZİLAT MÜSTAHZARLARI

- Gynodel Tablet (Münir Şahin): 2.5 mg bromokriptin mezilat, 30 tablet/kutu
- Parlodel Tablet (Meda Pharma): 2.5 mg bromokriptin mezilat, 30 tablet/kutu
- Parlodel - SRO Yavaş Salımlı Kapsül (Meda Pharma): 2,5 mg bromokriptin mezilat, 7 kapsül/kutu ve 5 mg bromokriptin mezilat, 28 kapsül/kutu

4. LİZURİD HİDROJEN MALEAT MÜSTAHZARLARI:

- Dopergin Tablet (Bayer): 0,2 mg lizurid hidrojen maleat, 30 tablet/kutu

5. PERGOLİD MEZİLAT MÜSTAHZARLARI :

- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

6. SELEJİLİN MÜSTAHZARLARI:

- Moverdin Tablet (Koçak): 5 mg selejilin hidroklorür, 30 ve 100 tablet/kutu

7. SANTRAL ETKİLİ ANTİKOLİNERJİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Biperiden hidroklorür müstahzarları:

- Akineton Tablet (Assos): 2 mg biperiden hidroklorür, 100 tablet/kutu
- Akineton Ampul (Assos): 5 mg/1 ml'lik ampul, 5x1 ml ampul/kutu

b) Bornaprin hidroklorür müstahzarları:

- Sormodren Tablet (Abbott): 4 mg bornaprin hidroklorür, , 50 tablet/kutu

c) Triheksifenidil (benzheksol) hidroklorür müstahzarları:

- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

d) Difenhidramin hidroklorür müstahzarları:

- Bak. 51. Konunun sonu

8. DİĞER HAREKET BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI:

- Ait oldukları genel ilaç gruplarının sonunda gösterilmiştir.

9. ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Donezepil müstahzarları:

- Aricept Film Tablet (Pfizer): 5 mg donezepil , 14 ve 28 tablet/kutu ve 10 mg donezepil, 28 tablet/kutu
- Aricept Evess Ağızda Dağılan Tablet (Pfizer): 5 mg ve 10 mg donezepil , 28 tablet/kutu
- Doenza Film Tablet (Sanovel): 5 mg donezepil 14 tablet/kutu ve 10 mg donezepil tablet (28 ve 90 tablet/kutu)
- Dozyl Film Tablet (Abdi İbrahim): 5 mg donezepil , 14 tablet/kutu ve 10 mg donezepil , 28 tablet/kutu

b) Rivastigmin müstahzarları:

- Exelon Kapsül (Novartis): 1,5, mg, 3 mg, 4,5 mg ve 6 mg rivastigmin, 28 kapsül/kutu
- Exelon Oral Solüsyon (Novartis): 2 mg rivastigmin /ml, 120 ml şişe/kutu
- Exelon Patch Transdermal Flaster (Novartis): 9 mg rivastigmin /flaster, 30 flaster/ kutu; 18 mg rivastigmin /flaster, 60 flaster/ kutu
- Ristart Kapsül (Biofarma): 1,5, mg, 3 mg, 4,5 mg ve 6 mg rivastigmin, 28 kapsül/kutu
- Ristart Çözelti (Biofarma): 4 mg rivastigmin /ml, 100 ml şişe/kutu

c) Galantamin müstahzarları:

- Reminyl Uzatılmış Salımlı Kapsül (Janssen-Cilag): 8 mg ve 16 mg galantamin, 28 kapsül/kutu
- Reminyl Oral Solüsyon (Janssen-Cilag): 8 mg ve 16 mg galantamin, 28 kapsül/kutu

d) Memantin müstahzarları

- Ebixa Tablet (Lundbeck): 10 mg memantin hidroklorür, 100 tablet/kutu
- Ebixa Oral Solüsyon (Lundbeck): 5 mg memantin hidroklorür/basış, 100 g şişe/kutu
- Memorix Tablet (Zentiva): 10 mg memantin hidroklorür, 100 tablet /kutu v
- Memorix Oral Damla (Zentiva): 10 mg memantin hidroklorür/g , 100 g şişe/kutu

IV. MİGREN PROFLAKSİSİ İÇİN KULLANILAN İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Pizotifen hidrojenmaleat müstahzarları:

- Sandomigran Draje (Novartis) : 0,5 mg pizotifen, 30 draje / kutu

b) Flunarizin hidroklorür müstahzarları:

- Sibelium Kapsül (Jannsen-Cilag): 5 mg flunarizin, 50 kapsül/kutu

c) Propranolol, metoprolol ve timolol müstahzarları:

- Bkz: 43. Konunun sonu.

V. SEROTONİN 5-HT1-RESEPTÖR AGONİSTLERİ (TRİPTANLAR)

1. Sumatriptan süksinat müstahzarları:

- İmigran Film Tablet (GlaxoSmithKline): 50 ve 100 mg sumatriptan süksinat, 2 tablet/kutu
- İmigran Subject (GlaxoSmithKline): 6 mg sumatriptan süksinat/0,5 ml kartuş , 2x 0,5 ml kartuş/kutu
- İmigran Nazal Sprey (GlaxoSmithKline): 20 mg sumatriptan süksinat/püskürtme. 2 sprey cihazı/kutu

2. Eletriptan müstahzarları:

- Relpax Film Kaplı Tablet (Pfizer): 40 mg eletriptan , 1, 3 ve 6 tablet/kutu

3. Naratriptan müstahzarları:

- Naramig Film Tablet (GlaxoSmithKline): 2,5 mg naratriptan, 2 tablet/kutu

4. Rizatriptan müstahzarları:

- Maxalt Rapidisc Tablet (Merck Sharp&Dohme): 10 mg rizatriptan benzoat, 3 ve 6 tablet/kutu

5. Zolmitriptan müstahzarları:

- Zomig Film Tablet (AstraZeneca): 2,5 mg zolmitriptan, 3 tablet/kutu
- Zomig Rapimelt Tablet (AstraZeneca): 2,5 mg zolmitriptan, 2 tablet/kutu
- Gravis Film Tablet (Sanovel): 2,5 mg zolmitriptan, 3 tablet/kutu ve 5 mg zolmitriptan, 3 , 6 ve 18 tablet/kutu

6. Frovatriptan müstahzarları:

- Migrex Film Tablet (Ulagaylar): 2.5 mg frovatriptan süksinat, 3 ve 6 tablet/kutu.

VII. BÖLÜM

OTONOM SİNİR SİSTEMİ İLE İLİŞKİLİ İLAÇLAR

70. KONU OTONOM SİNİR SİSTEMİ, NÖROTRANSMİTERLERİ VE İLAÇLARI HAKKINDA TEMEL BİLGİLER, 953

71. KONU KOLİNOMİMETİK İLAÇLAR: PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR VE ANTİKOLİNESTERAZLAR, 980

I. PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR, 980

II. ANTİKOLİNESTERAZ İLAÇLAR, 986

72. KONU PARASEMPATOLİTİK (ANTİMUSKARİNİK) İLAÇLAR, 996

73. KONU SEMPATOMİMETİK İLAÇLAR, 1007

I. KATEKOLAMİNLER, 1008

II. SEMPATOMİMETİK AMİNLER (KATEKOLAMİN–OLMAYANLAR), 1019

74. KONU SEMPATOLİTİK İLAÇLAR, 1031

I. ALFA–ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 1032

II. BETA–ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (bak. 43. Konu), 1041

III. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ, 1041

75. KONU NİKOTİN VE DİĞER GANGLİYON STİMÜLE EDİCİLER, SİGARA VE SAĞLIK, GANGLİYON BLOKE EDİCİ İLAÇLAR, 1043

70. Konu
OTONOM SİNİR SİSTEMİ, NÖROTRANSMİTERLERİ VE İLAÇLARI HAKKINDA TEMEL BİLGİLER

S. Oğuz Kayaalp ve İsmail H. Ulus

Giriş • Genel kavramlar • I. Otonom sinir sisteminin anatomofizyolojik bölümleri •1. Sempatik sinir sistemi • 2. Parasempatik sinir sistemi • Sempatik ve parasempatik sistemlerin sinapsları, kavşakları ve reseptörleri • 3. Enterik sinir sistemi • II. Otonom sinir sisteminin nörokimyasal bölümleri • I. Kolinerjik sistem •Asetilkolin'in biyosentezi, depolanması, salıverilmesi ve inaktivasyonu • Kolinerjik reseptörler (kolinoseptörler) • 2. Adrenerjik sistem •Noradrenalin'in biyosentezi, depolanması ve salıverilmesi •Salıverilen noradrenalin'in eliminasyonu •Adrenerjik reseptörler (adrenoseptörler) •Adrenoseptörlerle ilgili sinyal transdükleme mekanizmaları •3. Non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinir sistemi • Dopaminerjik otonomik sinirler •Purinerjik otonomik sinirler •Peptiderjik otonomik sinirler • Nitrerjik sistem •III. Otonomik sistemi etkileyen ilaçların ve diğer kimyasal etkenlerin genel etki kalıpları •IV. Otonomik sinir sistemi ilaçlarının sınıflandırılması ve genel özellikleri •Efektör organların otonomik sinir stimülasyonuna yanıtları (Tablo 70.6) •

Otonom (otonomik) sinir sistemi ilaçlarının köklü bir şekilde öğrenilebilmesi ve onların rasyonel olarak kullanılabilmesi için bu sistemin karmaşık gibi gözüken morfolojik, fizyolojik ve nörokimyasal özelliklerinin bilinmesi gerekir. Bu nedenle ilaçlardan önce, sözkonusu özelliklerin ayrıntılı olarak belirtilmesinde yarar görülmüştür.

Otonom sinir sistemi periferde en yaygın dağılım gösteren eferent (motor) sinir sistemidir. Diğer effent sistem olan somatomotor sinir sistemi sadece çizgili kasları innerve ettiği halde bu sistem çizgili kasların damar yatakları dahil bütün damar yataklarının, kalbin ve diğer fizyolojik sistemlerin düz kas, myokard, salgı bezi hücreleri vb. gibi **efektör hücrelerini** innerve eder.

Otonom sinir sisteminin **santral** ve **periferik** bölümleri vardır. Periferik bölümün çalışmasını kontrol eden santral bölümün çekirdeklerinin bir kısmı beyin sapında yerleşmişlerdir (nucleus tractus sotitarii, nucleus ambiguus, rostral ventrolateral medulla, locus coeruleus ve Edinger-Westphall çekirdeği gibi). Bunların çalışması beyinin daha yukarı kısımlarında, özellikle hipotalamusta ve limbik sistemde yerleşmiş çekirdekler tarafından düzenlenir. Hipotalamusta, sempatik sistemle ilgili çekirdekler, posterior ve lateral bölgede ve parasempatik sistemle ilgili olanlar anterior bölgede ve orta hat üzerinde yerleşmişlerdir.

Beyin sapındaki çekirdekler, periferden somatik veya otonom sinirler içindeki aferent liflerle gelen periferik uyarıları ve üst merkezlerden gelen uyarıları integre ederler. Viserlerden gelen uyarılar, myelinsiz **viseral aferentler** içinde beyin sapına genellikle **vagus** içinde girerler. Karotik sinustaki kemoreseptörlerden gelen lifler ve aynı yerdeki presoreseptif (baroreseptör) lifler n. glossofaringeus içinde beyin sapına girerler. Viseral aferent liflerin diğer bir bölümü splanknik (sempatik) sinirler, pelvik sinirler ve diğer sinirler içinde omuriliğe girerler. Spinal aferentlerden ve omurilikten çıkan sempatik ve parasempatik eferentlerden oluşan **otonomik refleks yayları** nedeniyle, spinal insanda veya spinal deney hayvanında periferden gelen uyarılar, kan basıncında değişmeye, terlemeye, mesane, rektum ve vezikula seminalisin boşalmasına ve ereksiyona neden olabilirler. Çizgili kas, cilt ve eklem kapsüllerinin damar yatağından gelen aferentler, somatik sinirler içinde omuriliğe erişirler.

Otonom sinir sistemi ilaçları, esas olarak otonom sinir sisteminin periferik bölümünü ve özellikle onların innerve ettikleri efektör organları bu sistemle ilişkili bir şekilde etkilerler. Bu nedenle kitabın bu kısmında otonom sinir sisteminin periferik bölümü üzerinde ayrıntılı olarak durulmuştur.

Genel kavramlar

Otonom sinir sistemi anatomi ve fizyoloji bakımından **sempatik sinir sistemi** ve **parasempatik sinir sistemi** adı verilen iki ana bölümden oluşur. Bu iki bölümün temel özellikleri bakımından ortak yanları yanında, farklı yanları da vardır.

İstek-dışı çalışmaları, en başta gelen ortak özellikleridir. Diğer bir ortak özellikleri yapıları ile ilgilidir. Bu, SSS (santral sinir sistemi) dışında **tek bir sinapslarının** olması ve böylece periferik kısımlarının iki sıra nörondan oluşmasıdır. Söz konusu sinapslar, SSS dışında kalan ikinci sıra nöronların (gangliyon hücrelerinin) somalarından oluşan **sempatik ve parasempatik gangliyonlar** veya belirli bazı yerlerde gangliyon eşdeğeri **pleksuslar** içindedir. Her iki alt–bölümün de birinci sıra nöronlarının somaları SSS'indedir. İkinci sıra nöronların akson uçları **efektör hücrelerle** (örneğin düz kas hücreleriyle) **nöroefektör kavşak** yaparlar.

Sempatik ve parasempatik bölümlerin yukarıda belirtilen ortak genel özellikleri yanında, **fonksiyonla ilgili bazı temel farkları** da vardır. Bunlardan biri sempatik bölümün sinirsel kısmı yanında, bu kısmın fonksiyonunu pekiştiren ve adrenal medulladan oluşan endokrin (hormonal) kısmının da bulunmasıdır. Bu nedenle sempatik sisteme **sempatoadrenal sistem** adı da verilir. Parasempatik sistem ise sadece sinirsel bir şebekeden oluşur ve hormonal bir komponenti yoktur. Diğer bir temel fark, iki bölümün genel çalışma kalıbı ile ilgilidir. Şöyle ki parasempa-

tik sistem görece bağımsız fonksiyonel komponentlerden oluşur ve bunlar genellikle tek bir fonksiyonel birim gibi değil; fakat bağımsız birimler gibi hareket ederler. Oysaki sempatoadrenal system çoğu zaman tek bir birimmiş gibi çalışır ve çeşitli yapıların sempatik innervasyonu aynı zamanda etkinliğe sokulur. Sempatik sistemin bu şekilde çalışması hormonal bir komponentle pekiştirilmiş olma özelliği ile bağdaşır. Sempatik sistemi fonksiyon–dışı bırakılmış veya oluşmamış bir hayvan, elverişsiz ve tehlikeli bir doğal ortamda fazla yaşayamaz. Böyle bir hayvan canını kurtarabilmesi için operasyonel bir deyimle "kaçma veya döğüşme reaksiyonu" sırasında, artan çizgili kas çalışmasına paralel olarak meydana gelmesi gereken kalp debisini artırma ve enerji depolarını mobilize etme gibi olayları tetikleyemez; soğuk veya sıcak bir ortamda ısı homeostazı için gereken adaptif değişmeleri yapamaz. Kanama ve oksijen azalması gibi acil durumlarda adaptif kardiyovasküler yanıtlar da meydana getirilemez. Parasempatik sistem ise özellikle istirahat ve uyku sırasında etkinlik kazanır; sindirimin ve eksileni yerine koyucu metabolik olayların düzenlenmesi, atık ve artıkların boşaltılması gibi olaylarda rol oynar.

Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik alt– bölümlere ayrılması, esas olarak anatomik ve fizyolojik kriterlere göre yapılmıştır. Bu alt– bölümlerde nöroefektör kavşak oluşturan ikinci sıra nöronların nörokimyasal niteliği farklıdır. İkinci sıra nöronları büyük kısmı itibariyle noradrenerjik nöronlardan oluşan sempatik alt– bölüme, **adrenerjik alt–bölüm**, bu nöronları kolinerjik olan parasempatik–alt bölüme, **kolinerjik alt– bölüm** adı verilir. Gerek sempatik ve parasempatik sinir gövdeleri ve gerekse gangliyonlar veya pleksuslar içinde ne adrenerjik ve ne de kolinerjik olan sinir lifleri de bulunmuştur; bunlara **non–adrenerjik non–kolinerjik (NANK) sinir lifleri** denilir (ileride açıklanmıştır).

Ko–transmiterler: Otonom sinir sistemindeki ve bu sistemin periferik ucundaki sinaps ve kavşaklarda impuls aşırımını sağlayan asetilkolin veya noradrenalindir; bunlara **esas (majör) nörotransmiter** adı verilir. Son yıllarda bu esas nörotransmiterlerle beraber depolanan ve bazı durumlarda onlarla beraber salıverilen başka maddelerin daha olduğu anlaşılmıştır. Bunlar ko-tranmitter olarak anlırlar. Ko–transmiter gerçekte impuls aşırımından (transmisyondan) sorumlu değildir ve eğer tek başına salıverilirse genellikle belirgin bir etkinlik göstermez; ancak birlikte salıverilen esas nörotransmiterin salıverilmesini ve/veya etkinliğini modüle eder. Bu nedenle ko–transmiterlere **modülatör transmiterler** adı da verilir. Ko– transmiterler, esas nörotransmiterden farklı olarak bazal durumda veya otonom sinirler düşük frekanslı stimusluslarla uyarıldığı zaman salıverilemezler; genellikle hiperaktivasyon durumlarında salıverilirler.

Ko– transmiterlerin sinaptik aşırımı modüle etmeleri genellikle **dört şekilde** olur: (i) postsinaptik membranın potansiyelini ve kondüktansını değiştirebilirler, (ii) aksiyon potansiyellerinin amplitüd veya zamana göre seyrini değiştirebilirler, (iii) salıverilen esas nörotransmiterin miktarını (salıverilme hızını) presinaptik etkileriyle değiştirebilirler. ve (iv) postsinaptik reseptörlerin esas nörotransmitere duyarlığını değiştirirler. Ko– transmiterin, esas nörotransmitere karşı desensitizasyon gelişmesini geciktirmesi de olasıdır.

Memelilerde otonom sinir sistemindeki ko–transmiterlerin başlıca örnekleri tükrük ve ter bezlerinde kolinerjik uçlardan asetilkolinle birlikte salıverilen **vazoaktif intestinal peptid (VİP)** ve çeşitli yerlerde adrenerjik uçlardan noradrenalin ile birlikte salıverilen **nöropeptid Y (NPY)** ve bazı yerlerde enkefalinlerdir. Adrenerjik sinir uçlarından noradrenalinle birlikte salıverilen ATP (adenozin trifosfat) da bazı kaynaklarda noradrenalin'in ko–transmiteri olarak nitelendirilir.

I. OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN ANATOMOFİZYOLOJİK BÖLÜMLERİ

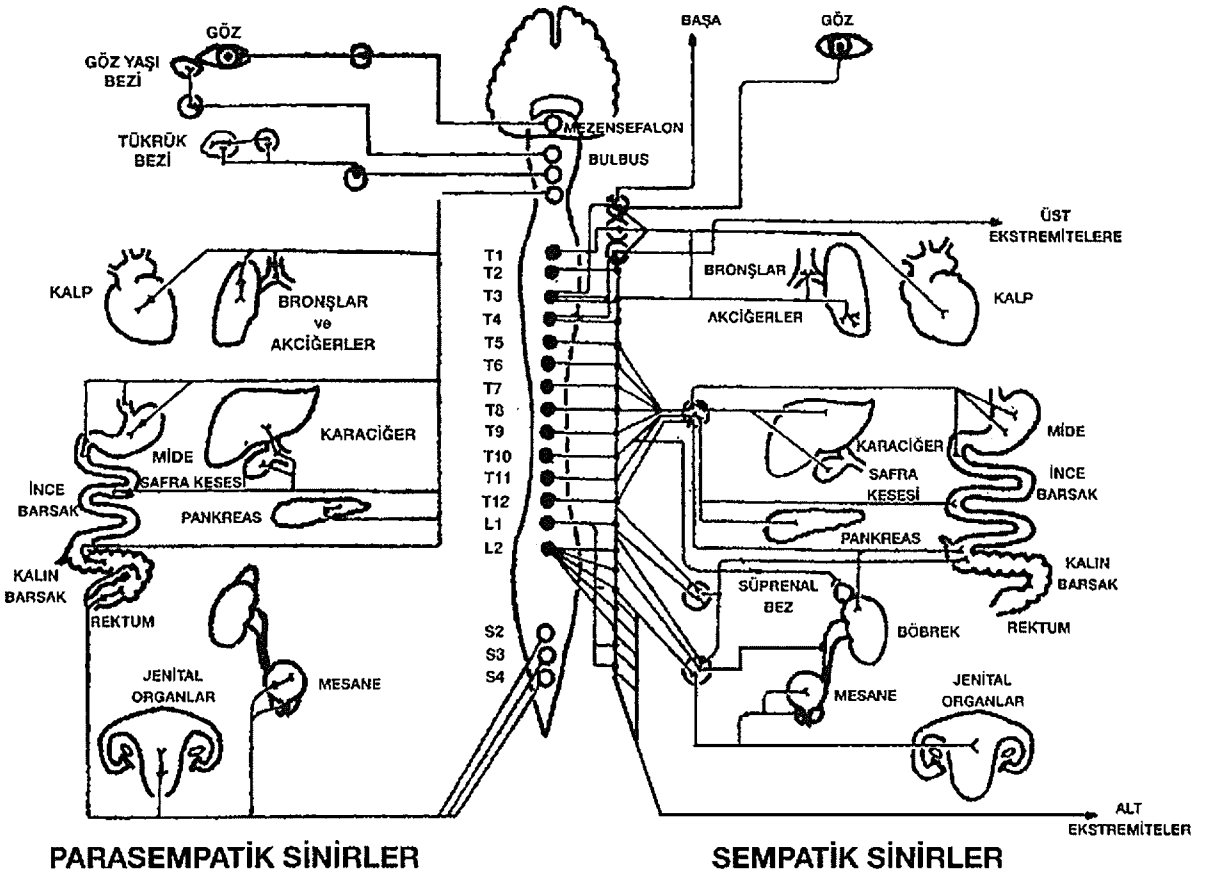
Otonom sinir sistemi, anatomofizyolojik özellikleri dikkate alınarak iki ana bölüm veya sistemden oluşur. Bunlar sempatik ve parasempatik sistemlerdir. Gerçekte bu sistemlerle binişiklik gösteren mide– barsak kanalı çeperindeki otonomik sinir şebekesi, görece farklı anatomofizyolojik özellikleri nedeniyle ayrı bir bölüm olarak kabul edilir ve enterik sinir sistemi olarak adlandırılır.

Sempatik ve parasempatik sinirlerin çıkış yerleri ve bir kısım dağılım yerleri şematik olarak Şekil 70.1'de gösterilmiştir.

1. SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ

Sempatik sinir sisteminin **birinci sıra nöronları** omurilikte sekizinci servikal segmentten ikinci veya üçüncü lomber segmente kadar uzanan bölgede bulunur. Bu hücreler, omuriliğin enine kesitinde gri maddenin dış yüzünde ön ve arka boynuzlar arasında yer alan **intermedyolateral boynuzu** oluştururlar. İntermedyolateral boynuzda yerleşmiş ve yukarıda belirtilen segmentler arasında kesintisiz bir şekilde dizilmiş bulunan bu nöronlar intermedyolateral sütunu meydana getirirler. Bu sütunda yerleşmiş nöronlar üzerinde medulla oblongata'da bulunan vazomotor merkezden, locus coeruleus'tan ve hipotalamusta bulunan çeşitli sempatik merkezlerden gelen yolaklar sonlanır. Sempatik birinci sıra nöronların aksonları, bulundukları segmentlerden çıkan ön kökler içinde omuriliği terk ederler. Bu aksonların bir kısmı **paravertebral gangliyonlarda** (sempatik zincirde) sonlanırlar, diğerleri ise bu gangliyonlardan transit geçerek **prevertebral gangliyonlar**da (söliak gangliyon, superior mezenterik ve inferior mesenterik gangliyonlar ve aortikorenal gangliyon gibi) sonlanarak oradaki gangliyon hücreleri **(ikinci sıra nöronlar)** ile sinaps yaparlar.

Çeşitli tipteki sempatik gangliyonlardan çıkan ikinci sıra nöron aksonları hedef organlar ve diğer hedef yapılardaki efektör hücrelerle (düz kas hücreleri, ekzokrin veya endokrin bez hücreleri, kalp hücreleri vb. gibi) **nöroefektör kavşak** yaparak sonlanırlar.



Şekil 70.1 Çeşitli organların otonomik innervasyonu (A. Goth: Tıbbi Farmakoloji-Prensipler ve Kavramlar. Çev.:Ş. Kaymakçalan ve diğ., Ankara Tıp F. Yay.336, 1976'dan alınmıştır.)

Sempatik sinir sisteminde, birinci sıra nöronların aksonları **(pregangliyonik aksonlar)** kısa, ikinci sıra nöronların aksonları **(postgangliyonik aksonlar)** uzundur. Bunun bir istisnası, terminal gangliyonlardan çıkan aksonlardır; bu gangliyonlar pelviste ürojenital sistem organlarının yakınında veya dokusu içinde yerleşmişlerdir, bu gangliyonlardan çıkan "kısa" postgangliyonik sempatik sinirler mesanenin trigon bölgesini, erkeklerde aksesuvar jenital organları, dişilerde ise uterus damarları ile jenital kanalın diğer bazı kısımlarını innerve ederler.

Adrenal medulla, embriyolojik yönden ve innervasyonu bakımından sempatik gangliyonlara benzer. Adrenal medullanın kromafin hücreleri **paranöron sayılırlar** ve nöronlar gibi elektriksel olarak eksite edilirler; fonksiyon yönünden ise endokrin hücrelerdir. Bu yapı bir endokrin bezdir ve **intermedyolateral sütundan, splanknik sinirler** içinde gelen pregangliyonik aksonlar tarafından innerve edilir. Bu sinirler içinde, egemen olan kolinerjik sinir lifleri yanında, P maddesi ve enkefalinler salıveren peptiderjik lifler de vardır. Adrenal medulla'nın fonksiyonel hücreleri olan **kromafin hücreler,** kromafin granüller içinde adrenalin ve noradrenalini, ATP, asidik proteinler olan kromograninler, enkefalinler (opioid peptidler) ile kompleks yapmış bir şekilde içerirler. Bazı türlerde (kedi gibi) kromafin hücreler nöropeptid Y de içerirler. İnsanda yaklaşık 0.5g olan medulla dokusunda 0.5 mg katekolamin bulunur; bunun **normal durumda %80'i adrenalin ve %19'u noradrenalindir.** Bu iki maddenin ayrı granüllerde yerleştiğine ve bazı durumlarda birbirinden bağımsız (diferansiyel) bir şekilde salgılandıklarına inanılmaktadır.

Sempatik sinir sisteminin diğer anatomopatolojik özelliklerine Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.1114).

2. PARASEMPATİK SİNİR SİSTEMİ

Parasempatik sistemin **birinci sıra nöronları,** sempatik bölümün aksine SSS'de tek bir yerde kesintisiz bir şekilde toplanmamışlardır; **mezensefalon, bulbus (medulla oblongata)** ve **omuriliğin sakral kısmı** olmak üzere üç ayrı yerde toplanmışlardır. Mezensefalonda bulunan parasempatik nöronların aksonları III. kafa siniri (n. oculomotorius) içinde, medulla oblongata'da bulunanlar ise VII. (n. facialis), IX. (n. glossofaringeus) ve X. (n. vagus) kafa sinirleri içinde SSS'den ayrılırlar. Parasempatik sistemin **kranyal bölümünden** çıkan **birinci sıra nöron** aksonları, baş– boyun bölgesindeki organların (göz, tükrük bezleri ve mukozaların salgı bezleri gibi), göğüs, karın ve pelvis boşluğu içindeki organların (kalp, bronşlar, mide– barsak ka-

nalı ve ekleri ve mesane gibi) çalışmasını düzenlerler. Bu aksonlar anılan organların yanında veya dokusu içinde bulunan parasempatik gangliyonlarda, oradaki **ikinci sıra nöronlar** olan gangliyon hücreleriyle sinaps yaparak sonlanırlar. Omuriliğin **sakral bölümünde** ise parasempatik sistemin birinci sıra nöronları 1. sakral segmentten 4. sakral segmente kadar olan bölgede intermedyolateral boynuz içinde yerleşmişlerdir; bu sakral nöronların aksonları pelvis içinde bulunan ürojenital organların yanında veya dokusu içinde bulunan parasempatik gangliyonlarda sonlanırlar. Parasempatik sistemin diğer özelliklerine Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.1115).

SEMPATİK VE PARASEMPATİK SİSTEMLERİN SİNAPSLARI, KAVŞAKLARI VE RESEPTÖRLERİ

Otonomik sinir sisteminin periferik bölümünde, gangliyonlarda yer alan **sinapslar** ve postgangliyonik sinir liflerinin ucu ile efektör hücreler arasında yer alan **nöroefektör kavşaklar** bulunur. Otonomik sinir sistemi ilaçları esas olarak bu sinaps ya da kavşaklardaki fizyolojik olayları etkilemek suretiyle kendilerine özgü tesirleri oluştururlar (bkz. Şekil 70.2). Sinaps ve kavşaklarda **ilaçların etkiledikleri fizyolojik olaylar,** daha önce santral sinir sistemi ilaçları vesilesiyle belirtilen başlıca 11 çeşit olaydan ibarettir (bkz. 54. Konu).

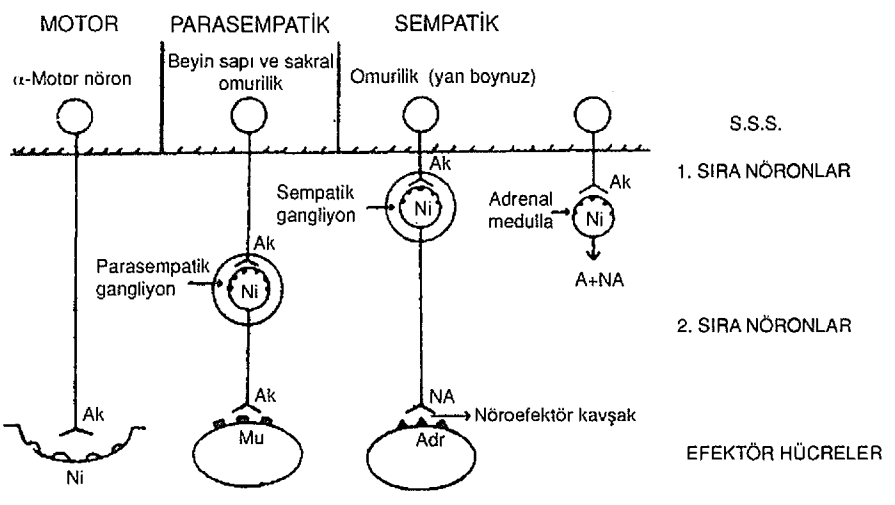
Otonomik sinir sistemi ile ilgili aşağıdaki sinaps veya kavşaklarda impuls aşırımından sorumlu **nörotransmiter, asetilkolindir (bunlara kolinerjik sinaps veya kavşaklar denilir);** (i) Sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki sinapslar, (ii) Adrenal medullada pregangliyonik (splanknik) sempatik sinir lifleri ile kromafin hücreler arasındaki sinapslar ve (iii) Parasempatik postgangliyonik sinir lifleri ile efektör hücreler arasındaki kavşaklar.

Postgangliyonik sempatik sinirin ucu ile efektör hücreler arasındaki kavşakta impuls aşırımını sağlayan esas nörotransmiter **noradrenalin**'dir **(adrenerjik kavşak).** Bu kavşaklarda noradrenalin, kavşak–sonrası (post–junctional) membran üzerinde yerleşmiş olan **adrenerjik reseptörleri** aktive ederek impuls aşırımını sağlar. Adrenerjik reseptörlerin, aşağıda açıklandığı gibi, alfa ve beta tipleri ve onların da çeşitli alt–tipleri vardır.

Yukarıda belirtilen duruma göre otonomik sinir sisteminin aşağıda yazılı nöronları kolinerjiktir (Şekil 70.2): (i) Sempatik ve parasempatik sistemin birinci sıra nöronları ve (ii) Parasempatik sistemin ikinci sıra nöronları. Sempatik sistemin ikinci sıra nöronları ise genellikle adrenerjiktir. Bunun iki istisnası şunlardır: (i) Ekrin ter bezlerini innerve eden sempatik nöronların tümü kolinerjiktir ve (ii) İskelet kaslarının damarlarını innerve eden sempatik nöronların bir kısmı kolinerjik, diğer kısmı ise adrenerjiktir.

Sempatik ve parasempatik gangliyonlarda sinaps yapan pregangliyonik sinir uçları **terminal buton** şeklindedirler. Tek bir pregangliyonik sinir lifi dallanmak suretiyle birden fazla (superior servikal gangliyonda 15–20, Auerbach pleksusunda 8000 kadar) gangliyon hücresi ile sinaps yapar. Postgangliyonik myelinsiz sinir liflerinin efektör hücrelerle kavşak yapan uç kısımları ise, tesbih dizisine benzer şekilde sıralanmış düğümler **(varikoziteler)** halindedir. Varikoziteler, efektör hücreye bakan yüzleri dışında Schwann hücreleri ile sarılmışlardır. Sinir ucu boyunca yayılan impuls her bir varikoziteden geçerken nörotransmiter salıverilmesine neden olur.

Aynı efektör hücre birden fazla türde sinir ucu tarafından innerve edilebilir **(polinöronal innervasyon);** böylece bir efektör hücre, hem adrenerjik, hem de kolinerjik varikoziteler ve bazı yapılarda ilave olarak peptiderjik varikoziteler ile kavşak yapabilir. Bu şekildeki kavşaklarda bir sinir ucu efektör hücreyi etkilerken, aynı zamanda diğer tür sinir uçlarından nöromediyatör salıverilmesini modüle edebilir. Örneğin, asetilkolin, mide– barsak kanalında olduğu gibi, çevresindeki adrenerjik uçlardan noradrenalin salıverilmesini azaltabilir ve adrenerjik uçtan salıverilen noradrenalin bu ucun yanındaki kolinerjik uçlardan asetilkolin salıverilmesini inhibe edebilir.



Şekil 70.2. Somatomotor ve otonomik sinir sistemleri ile ilgili birinci ve ikinci sıra nöronların konumları, sinir uçlarında salıverilen nörotransmiterler ve etkiledikleri reseptör tipleri (reseptör tipini simgeleyen harfler hücrenin içine konulmuştur) A: adrenalin, Adr: adrenerjik reseptörler, Ak: asetilkolin, Mu: muskarinik reseptörler, NA: noradrenalin, Ni: nikotinik reseptörler.

Sinaps ve kavşaklarda nörotransmiter molekülleri (peptid olanlar hariç) esas olarak **presinaptik veya kavşak– öncesi uçlarda** sentez edilirler ve orada özel veziküller içinde depolanarak tutulurlar. Peptid nörotransmiterler ise nöronların somasında sentez edilip aksonlar içinde aksonal akımla akson ucuna taşınırlar. Sinir ucunun depolarizasyonu, veziküllerdeki nörotransmiterin **parsiyel ekzositoz** olayı ile kavşak aralığına salıverilmesine neden olur.

Sinaps veya kavşak aralığına salıverilen nörotransmiter molekülleri, **postsinaptik membran** (örneğin ganglion hücresi membranı) veya **kavşak– sonrası membran** (efektör hücre membranı) üzerinde kendilerine özgü reseptörleri aktive ederler. Bu moleküller, **reseptörleri** etkileme olanağı bulamadan veya etkiledikten sonra aralıktan elimine edilirler. Başlıca **eliminasyon mekanizmaları** şunlardır: (i) Enzimatik yıkılma, (ii) Sinir ucuna aktif transport suretiyle geri–alım (re-uptake), (iii) Efektör hücreler ve kavşak çevresindeki diğer hücreler tarafından alım (ekstranöronal uptake) ve (iv) Sinaps veya kavşak çevresine ve oradan kapilerler içine difüzyon.

Yukarıda ana hatları ile belirtilen özellikler ve olaylar, ileride kolinerjik sistem ve adrenerjik sistem için ayrıntılı olarak açıklanmışlardır.

Adrenerjik ve kolinerjik reseptörlerin genel yapısı ve genel fonksiyonel özellikleri: Reseptör proteinlerinin yapısal özellikleri hakkında 9. Konuda bilgi verilmiştir. Ayrıca reseptör proteinlerin dokulardan izole edilip saflaştırılmalarına 11. Baskıda değinişmiştir (bkz. s. 923).

Adrenerjik ve kolinerjik reseptör alt–tipleri (nikotinik reseptörler hariç) esas olarak **G proteini [GTP (guanozin trifosfat) bağlayan düzenleyici protein] ile kenetli reseptörler (GPKR'ler) superfamilyasına** girerler (bkz. 9. Konu). Nikotinik tipteki reseptörler ise membrandaki Na^+ iyon kanalları ile direkt olarak kenetlenmiştirler veya başka bir deyişle iyon kanalı proteininin intrinsik bir parçasını oluştururlar; bu nedenle **iyon kanalı açıp–kapayan (ion channel gating) reseptörler superfamilyasına** sokulurlar.

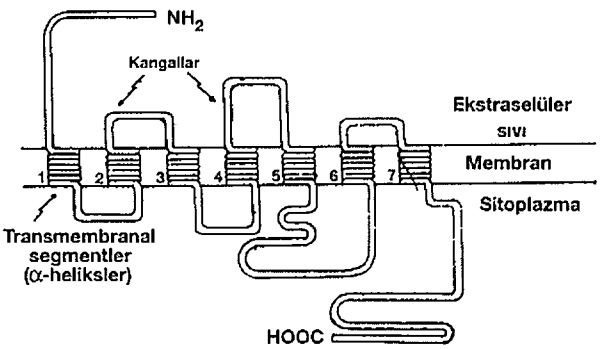
Bütün bu reseptörler efektör hücrelerin veya nöronların **sitoplazma membranı içinde** yerleşmişlerdir; bir hücrede binlercesi bir arada bulunur. Adrenerjik reseptörlerle muskarinik tipteki kolinerjik reseptörler membran içindeki konuşlandırılmaları veya topografileri bakımından birbirine benzerler; özel bir deyimle **yedi transmembranal segmentli (heptahelikal) reseptörlerdir** (Şekil 70.3). Şöyle ki 400'den fazla amino asid rezidüsünden oluşan lineer peptid zinciri amino ($-NH_2$) ucu (terminus'u) dışarda ve karboksil (–COOH) ucu sitoplazma içinde kalacak şekilde hücre membramnın bir yüzünden diğerine yedi kez gider gelir (spanning) (bkz.)

Nikotinik reseptörler iyon (Na^+) kanalı oluşturan, genellikle pentamerik nitelikli (beş alt–birimli) bir yapıdır. Her bir alt–birim 4 tane transmembranal segmentten oluşur.

Asetilkolin, noradrenalin ve vücuttaki diğer nörotransmiterler **agonist** maddelerdir yani reseptörlerle etkileştiklerinde onları aktive ederler. G proteinleri ile kenetli reseptör tipleri olan adrenerjik reseptörlerin ve muskarinik tipteki kolinerjik reseptörlerin, agonistlerle aktivasyonları sonucu membrandaki **efektör makromolekülleri** (enzimleri ve iyon kanallarını) etkilemeleri G proteinleri aracılığı ile olur. Reseptörlerin G proteinleri aracılığı ile etkiledikleri iyon kanallarına **reseptörle çalıştırılan (receptor–operated) iyon kanalları** denilir; bunları nikotinik tipteki kolinerjik reseptörler gibi **reseptörle kaynaşmış iyon kanalları** (ion channel intrinsic to the receptor) ile karıştırmamak gerekir.

Reseptörlerin membrandaki efektör makromolekülleri etkilemelerine aracılık eden **G proteinlerinin** SSS ve periferik yapılarda en az 12 çeşidinin bulunduğu saptanmıştır. Reseptörler, G proteinleri ve efektör makromoleküller; asetilkolin, noradrenalin ve diğer amin yapılı nörotransmiterler ve nöropeptidler gibi, lipidde yeterli derecede çözünememesi nedeniyle hücre membranını geçemediği için efektör hücre veya hedef hücre içine giremeyen ve hücredeki son etkileri ile direkt olarak ilişkili intraselüler yapıları bu nedenle doğrudan doğruya etkileyemeyen nörotransmiterlerin, nöromodülatörlerin ve hormonların hücre içindeki etkilerine aracılık ederler. Bu maddelerin hücre yüzeyine (reseptöre) olan etkilerini hücre içine aktaran **transmembranal sinyalleme (signaling)** veya **transmembranal sinyal transdükleme (transduction)** sistemlerinin **üç ana öğesini** oluştururlar.

Reseptör– G proteini etkileşmesi: G proteinleri üç alt– birimden (alfa, beta ve gama alt– birimleri) oluşan heterotrimerik makromoleküllerdir. Fonksiyonel önemi olan, GTP bağlayan ve reseptörle ve efektör makromoleküllerle etkileşen alt–birim, G proteini türüne özel olan **alfa–alt–birimidir**. Sözü edilen sinyal transdükleme olayı, **aşağıdaki akış şemasına göre cereyan eder :** (i) Reseptörün agonist molekülü tarafından aktivasyonu reseptörü G proteini ile kısa bir süre için birleştirir; böylece ilaç molekülü+reseptör molekülü+G proteininden oluşan **üçlü kompleks** (ternary complex) oluşur ve G proteininin aktivasyonuna neden olur. Şöyle ki inaktif durumdaki G prote-



Şekil 70.3. Adrenerjik reseptörler, muskarinik kolinerjik reseptörler ve diğer **yedi transmembranal segmentli (heptahelikal) reseptörlerde** lineer reseptör proteini zincirinin membrandaki durumu ve çeşitli kısımları.

ini **GDP** (guanozin difosfat) ile bağlanmış ve üç alt– birimi birleşmiş (alfa/ beta/ gama) durumdadır. Reseptör tarafından aktivasyon; GDP'nin ayrılmasına, onun yerini **GTP**'nin (**guanozin trifosfat**'ın) almasına ve α alt–biriminin dimerik beta/gama alt-birimi kompleksinden ayrılmasına yol açar. GTP ile bağlanmış ve diğer iki alt– birimden kurtulmuş olan α alt– birimi (G_α), G proteininin aktif şeklini temsil eder. (ii) GTP'nin bağlanması, üçlü kompleksi **destabilize** eder; böylece G proteininin reseptörden ayrılmasına ve ayrıca reseptörün agoniste afinitesinin azalmasına yani **reseptör deaktivasyonu**na yol açar. (iii) Aktive edilmiş α–alt–birimi, efektör makromoleküller (örneğin adenilil siklazla) kenetlenir ve onu etkiler (söz konusu G proteini G_s ise adenilil siklazı aktive eder. G_i ise enzimi inhibe eder). Bazı efektör makromoleküller, kural–dışı olarak βγ alt–birimi ($G_{\beta\gamma}$) ile aktive edilir (adenilil siklazın bazı tipleri ve kalpteki reseptörle–çalıştırılan K^+ kanalları gibi). βγ alt–birimi diğer bazı adenilil siklaz tiplerini inhibe eder. (iv) GTP, **GTP fosfataz** tarafından hidroliz edilir; bir fosfat rezidüsü kaybederek GDP'ye dönüşür; aynı zamanda alfa alt–birimi beta/gama alt– birimi kompleksi ile birleşerek inaktif duruma geçer. Efektör makromolekül üzerindeki etki sona erer; reseptörün üçlü kompleksin destabilizasyonu sırasında azalmış olan, agoniste karşı afinitesi artar. (v) Agonist molekülü reseptörü tekrar aktive ederek yukarıda sayılan transdükleme siklusunu yeniden oluşturur. Şurası da vurgulanmalıdır ki, sözkonusu siklus sonrasında sinyal bir yandan trasdüklenirken, öte yandan önemli ölçüde **amplifiye edilir**. Şöyle ki bir agonist molekülünün aktive ettiği bir tek reseptör, birçok G proteini molekülünü aktive eder, onların her biri de birçok efektör makromolekülü etkilerler (yani enzim veya iyon kanalı moleküllerini aktive veya inhibe ederler).

Adrenerjik reseptörler ve muskarinik reseptörler gibi G proteini ile kenetlenen reseptörler üzerinde oluşan sinyali efektör hücre içine transdükleyen **efektör makromoleküllerin başlıcaları şunlardır: (i) Adenilil siklaz:** ATP'yi yıkar ve ikinci ulak olarak sAMP oluşturur. En az 9 tipi vardır (AC1'den AC9'a kadar numaralanır). **(ii) Fosfoinozitidaz (fosfolipaz C):** Fosfoinozitidi (Pİ'yi) veya diğer adıyla fosfatidilinozitol 4,5– bifosfat'ı ($PİP_2$'yi) hidroliz eder ve ikinci ulak olarak inozitol trifosfat ($İP_3$) ve diasilgliserol (DAG) oluşturur. Bu enzim membranın diğer bazı fosfatidilinozitol polifosfatlarını da DAG'ye ve inozitol polifosfatlara hidroliz edebilir. **(iii) Potasyum kanalları:** Muskarinik M_2 reseptörler ve α_2 alt–tipi adrenerjik reseptörler tarafından açılır; K konduktansının bu şekilde artması efektör hücrede inhibisyon yapar; M_3 reseptörler tarafından bu kanallar kapatılabilir. **(iv) Nöronal Ca^{2+} kanalları:** α_2 adrenerjik reseptörler tarafından kapatılabilir.

3. ENTERİK SİNİR SİSTEMİ

Mide–barsak kanalının tonusu ve motilitesi ile salgılama ve absorpsiyon fonksiyonları: (i) nöronlar (sinirler) (ii)**"barsak hormonları"** veya "mide– barsak hormonları" adı verilen hormonlar ve (iii) barsak mukozası içindeki enterokromafin hücrelerden salıverilen serotonin ve diğer lokal hormonlar (otakoidler) tarafından düzenlenir. Adı geçen hormonlar, kolesistokinin, gastrin, vazoaktif intestinal polipeptid (VİP), sekretin, glukagon, gastrik inhibitör peptid (GİP), motilin, enterogastron, somatostatin ve nörotensin gibi mide–barsak sisteminin ve eklerinin fonksiyonlarının kontrolunu ve eşgüdümünü sağlayan ve bu yerlerden salgılanan peptidlerdir. Bu yapıyı etkileyen sinirler **ekstrinsik** (dışarıdan gelen) sinirler ve **intrinsik** (çeper içinde yerleşmiş veya intraparyetal) sinirler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Ekstrinsik sinirler kesildiğinde (deney hayvanlarının kesilip dışarı alınan izole barsak parçasında olduğu gibi), mide–barsak kanalı motor etkinliğini (örneğin barsak peristaltizmini) görece düzenli bir şekilde sürdürür. Bu olay esas olarak; mide– barsak düz kaslarının bir ağ (sinsisyum) oluşturan tek–birimli düz kas olmasına ve ağ içindeki bazı hücrelerin spontan impuls oluşturan tempocu hücre işlevi yapmasına bağlıdır (bkz. Kayaalp, 1993). Enterik sinir sisteminin bir kısmı şematik olarak 98. Konuda gösterilmiştir (bkz. Şekil 98.1).

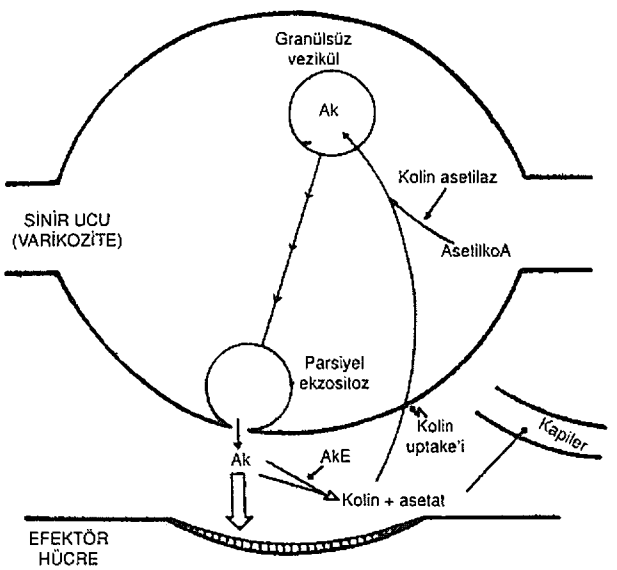
Ekstrinsik sinirler: Bunlar dört çeşittir: (i) vagus ve pelvik sinirler içinde gelen pregangliyonik parasempatik sinirler, (ii) prevertebral gangliyonlardan arterler çevresinde gelen postgangliyonik sempatik sinirler, (iii) non–adrenerjik non–kolinerjik sinirler ve (iv) arterler çevresinde veya vagus ya da pelvik sinirler içinde mide–barsak kanalından otonomik gangliyonlara ve SSS'e doğru seyreden aferent (duyusal) sinirler.

Pregangliyonik parasempatik sinirler, Auerbach ve Meissner plekuslarındaki intrinsik (primer) kolinerjik nöronlarla yani parasempatik gangliyon hücreleri ile sinaps yaparlar.

Postgangliyonik sempatik sinirler, mide–barsak çeperinde kolinerjik (parasempatik) intrinsik sinir uçlarındaki α_2–adrenerjik reseptörleri aktive edip oradan asetilkolin salgılanmasını inhibe ederek düz kasları gevşetirler. Ayrıca düz kas hücrelerinin β_2–adrenerjik reseptörlerini aktive ederek dolaysız gevşeme de yaparlar. Kardia, pilor ve anus gibi sfinkter yapılardaki düz kasların α_2–reseptörlerini aktive ederler ve bu yapıların büzülmesine neden olurlar.

İntrinsik sinirler: Bunlar nöron gövdeleri dahil tümüyle mide–barsak çeperi içinde yerleşmiş bulunan kısa nöronlardan ve ara–nöronlardan oluşurlar. Mide–barsak kanalı çeperindeki **lokal refleks yaylarının** önemli öğelerini teşkil ederler. Bu nöronların içinde en yaygın bulunanlar, longitüdinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer alan **myenterik pleksus (Auerbach pleksusu)** ve submukoza tabakasında yer alan **submüköz pleksus (Meissner pleksusu)**'nun ana öğelerini oluşturan **parasempatik (kolinerjik) gangliyon hücreleri**dir. Bunların kısa boylu olan aksonları mide–barsak kanalının düz kas hücreleri ve salgı bezi hücreleri ile nöroefektör kavşak yaparlar. Diğer intrinsik nöron gruplarının bir bölümü **kısa duyusal nöronlar** ve **ara nöronlar**dır. Kısa duyusal nöronların somaları

myenterik pleksus ve submukozal pleksusta yerleşmiştir. Bunların mukoza içindeki uçları (dendritleri) yambaşlarında bulunan **enterokromafin hücreler**le yakın temas halindedir. Barsak lumeninden gelen mekanik ve kimyasal uyarılar, enterokromafin hücrelerden lokal hormon görevi yapan serotonin, taşikininler ve benzeri maddelerin salıverilmesine neden olur; bunlar aracılığı ile duyusal kısa nöron uçları uyarılır. **Ara nöronlar** myenterik ve submukozal pleksus içinde yerleşmişlerdir. Bunların bir kısmı serotonerjik dopaminerjik ve kolinerjiktir. Serotonerjik olanlardan salıverilen serotonin, yukarıda adı geçen pleksuslar içindeki parasempatik kolinerjik motor veya salgılatıcı nöronları onlar üzerindeki $5\text{-}HT_4$ reseptörler aracılığı ile uyarır veya NANKtürü inhibitör ara nöronlar üzerindeki $5\text{-}HT_3$ reseptörleri uyararak kolinerjik nöronları inhibe eder (bkz. 98. Konu Şekil 98.1). Dopaminerjik ara nöronlar parasempatik kolinerjik nöronları inhibe, kolinerjik ara nöronlar ise stimüle ederler. Ara nöronların önemli bir bölümü **non–adrenerjik non–kolinerjik (NANK) nöronlar**dır. Bunların büyük kısmı **peptiderjik** (akson uçlarından P maddesi ve diğer taşikininleri, VİP –vazoaktif intestinal peptid–, enkefalinler ve somatostain gibi peptid nöromodülatörleri salıveren) ara nöronlardır. P maddesi ve diğer taşikininler ara nöronlardan başka, duyusal nöronların akson ucundan da salıverilirler ve diğer nöronları uyarırlar; diğer peptidler inhibe edici etki yaparlar. Peptiderjik nöronlar iki pleksus arasındaki sinirsel iletişime de katkıda bulunurlar. NANK nöronların bir bölümü nöronal NO sentaz enzimini eksprese eden ve nöromodülatör olarak nitrik oksid (NO)salıveren **nitrerjik nöronlar**dır. Ayrıca ATP ve adenozin salıveren inhibitör **purinerjik ara nöronlar** da vardır.



Şekil 70.4. Kolinerjik sinir ucunu oluşturan varikozitelerden biri ile efektör hücre membranı arasındaki nöroefektör kavşağın durumu, asetilkolin sentezi, depolanması ve salıverilmesi ile ilgili olaylar, Ak: asetilkolin, AkE: asetilkolinesteraz.

II. OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN NÖROKİMYASAL BÖLÜMLERİ

1.KOLİNERJİK SİSTEM

Sempatik ve parasempatik sistemin birinci sıra nöronlarından ve parasempatik sistemin ikinci sıra nöronlarından oluşur. Bu nöronların gangliyonlardaki veya nöroefektör kavşaklardaki akson uçlarından salıverilen ve sinaptik aşırımdan sorumlu olan nörotransmiteri asetilkolindir. Ekrin ter bezlerine giden ikinci sıra sempatik nöronların tümü ve çizgili kasların damarlarına gidenlerin bir kısmı da kolinerjik nöronlardır. Ter bezlerine, tükrük bezlerine ve bronş ve barsak salgı bezlerine giden kolinerjik sinir uçlarında asetilkolin yanında ayrı veziküller içinde vazoaktif intestinal peptid de bulunur ve salıverilir.

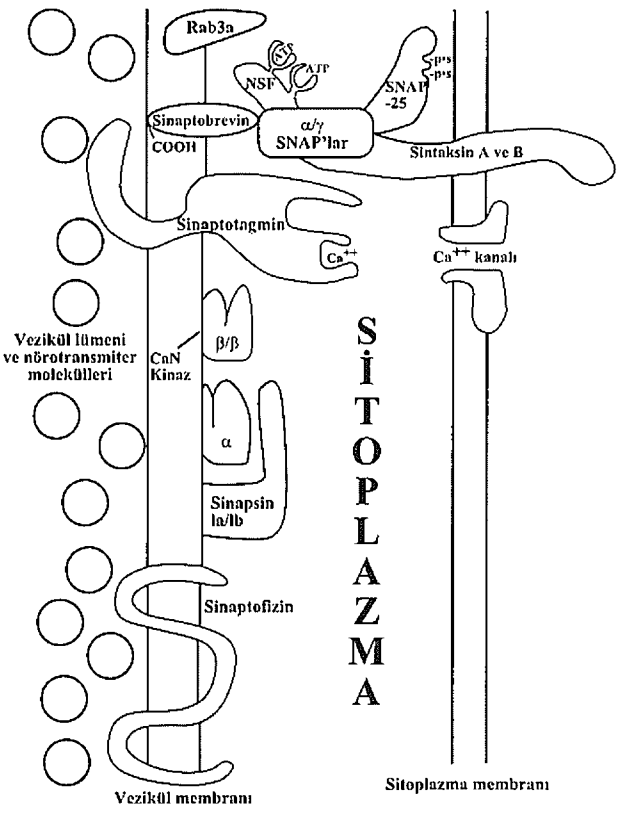
Asetilkolin'in biyosentezi, depolanması, salıverilmesi ve inaktivasyonu

Asetilkolin, kolinerjik sinir uçlarında kolin'in enzimatik asetilasyonu suretiyle sentez edilir. Bu olayı katalize eden enzim, **kolin asetiltransferaz** (kolin asetilaz) enzimidir. Asetil kaynağı, sinir ucundaki mitokondrilerde sentez edilen asetilkoenzim A' dır. Kolin sinir ucuna sinaps veya kavşak aralığından membranda yerleşmiş transportör molekülleri tarafından aktif transport suretiyle alınır. Kolin kaynağı, aralıkta yıkılan asetilkolinden oluşan kolin, vücutta yıkılan fosfolipidlerden oluşan kolin ve diyetle alınan ekzojen kolindir. Ektrasellüler ortamdan kolinerjik sinirlere kolin iki transport sistemi ile taşınır. Bunlardan yüksek afiniteli Na^+ - Cl^-'e bağımlı kolin pompası (transportörü) kolinerjik sinirlerin sinaptik uçlarında yerleşiktir ve asetilkolin'in hidrolizi sonucu oluşan kolini ekstraselüler ortamdan tekrar kolinerjik sinir ucuna taşır. İkinci kolin transportörü ise, düşük afiniteli ve sodyumdan bağımsız bir sistemdir ve kolini ekstraselüler ortamda kolin düzeyinin yükseldiği durumlarda sinir ucuna taşır. Asetilkolinin kendisi geri-alıma uğramaz. Asetilkolin sentezinde hız kısıtlayan basamak, ortamda kolinin var olmasıdır. Kolin'in asetillenmesi esas olarak sitoplazma içinde yapılır. Böylece oluşan asetilkolin 30–60 nm çapındaki, elektronlara-saydam (granülsüz) veziküller içinde depolanır; bunlara **depo veziküller**i denilir. Bu veziküllerin membranında bulunan ve asetilkolini sitoplazmadan vezikül içine alan bir **veziküler pompa** vardır. Veziküler asetilkolin alımı **vezamikol** adlı madde tarafından bloke edilir. Asetilkolin sentezinde hız kısıtlayan basamak kolin'in membrandan transportudur. Kolinerjik sinir etkinliğinin artması fazla asetilkolin salıverilmesine ve onun yıkımı sonucu sinaps aralığında fazla kolin oluşmasına neden olur. Bu da kolin transportunu hızlandırır. Sinir ucunda asetilkolin aşırı derecede oluşursa kolin, kolin kinaz enzimi tarafından inaktif fosfolipidlere dönüştürülür. **Hemikolinium–3** ve diğer aziridinium bileşikleri kolin'in nitrojen hardal ("mustard") analoglarıdır ve kolin transportörü molekülünü alkilleyerek kolin geri-alımını geri-dönüşsüz şekilde bloke ederler; sonuçta asetilkolin sentezini dolaylı olarak bloke ederler ve sonuç-

ta kolinerjik uçlarda asetilkolin boşalması (deplesyonu) meydana gelir.

Vezikül membranının kaynağı hücrede (nöron somasında) Golgi aparatı membranıdır; bu yapının membranı yamalar halinde kopar ve Golgi kanalı lumeninden aldığı enzim ve diğer molekülleri hapsederek küresel şekil alır. Golgi aparatı nöronun somasında bulunduğu için, vezikül-ler, somadan akson ucuna **aksonal akımla** taşınırlar. Somadan yola çıktıklarında, nöropeptid içeren veziküller nöromediyatörle dolu, fakat asetilkolin veya noradrenalin vezikülleri "boşturlar"; akson ucunda, somadan gelen enzimlerin katalize ettiği sentezle doldurulurlar.

Salıverilme: Sinir ucunun (gangliyonlarda terminal butonların ve nöroefektör kavşaklarda varikozitelerin) depolarizasyonu, asetilkolin'in sinaps veya kavşak aralığına salıverilmesine neden olur. Salıverilme **parsiyel ekzositoz** şeklinde olur. Şöyle ki vezikül membranı sitoplazma membranının iç yüzüne belirli noktalarda yapışır, yapışma yerinde membranlar erir ve vezikül içindeki asetilkolin molekülleri aralığa atılır. Daha sonra membranların üzerindeki delik kapanır. Böylece boşalan, fakat sitoplazma içinde kalan boş veziküller kap olarak yeniden kullanılırlar yani onların içine tekrar asetilkolin depolanır. Kolinerjik sinapslarda asetilkolin salıverilmesi ve sentezi ile ilgili olaylar Şekil 74.4'de gösterilmiştir. Sözü edilen salıverilme şekline **kuvantal salıverilme** adı da verilir. Sinir uçlarından istirahat halinde nörotransmiterin sızma suretiyle non–kuvantal bir biçimde salıverilmesi de mümkündür.



Şekil 70.5. Parsiyel ekzositozla nöromediyatör salıverilmesinde rol oynayan vezikül membranı ve sinir ucu sitoplazma membranı proteinleri, sitoplazmik faktörler ve etkileşmeleri. Asetilkolin, noradrenalin ve diğer nöromediyatörlerin parsiyel ekzositozla salıverilmesi aynı veya benzer fonksiyonel proteinlerin ve faktörlerin etkileşmesi esasına dayanır. Bu mekanizma peptid ve amin hormonlar gibi veziküllerde depolanıp parsiyel ekzositozla salgılanan hormonların salgılanması olayında da geçerlidir. Açıklamalar için metne bakınız.

Salıverilme sırasında vezikül tümüyle aralığa atılmadığından bu olay tam bir ekzositoz değildir. **Eksitasyon ile salıverilme arasındaki keneti** Ca^{2+} iyonları sağlar. Sinir ucunun depolarizasyonu membran içindeki voltaja–bağımlı kalsiyum kanallarını açar ve Ca^{2+} içeri girer. Presinaptik kolinerjik uçlardaki fonksiyonel, **voltaja–bağımlı Ca^{2+} kanalları,** genellikle N tipi kanallardır. Bir deniz salyangozu türünden elde edilen 27 amino asidli peptid olan **omega–konotoksin–GVİA** (ω–Cg Tx) ile selektif olarak bloke edilirler (bkz.40. Konu). Aynı tip kanallar adrenerjik uçlarda da bulunur. Motor sinir uçlarında ve adrenal medulla kromafin hücre membranında P tipi Ca^{2+} kanalları bulunur; bunlar adıgeçen toksine duyarsızdırlar, fakat Agelenopsis türü bir örümcek ("funnel web spider") dan elde edilen **huni–ağ toksini** ve **omega–agatoksin** ile selektif bloke edilirler.

Akson uçlarından nöromediyatörlerin, Ca^{2+} ile tetiklenen parsiyel ekzositoz olayı ile **salıverilmesinin moleküler temeli** son yıllarda aydınlatılmıştır. Tetikleme, bir dizi özgül proteinlerin, kinazlarla fosforilasyon sonucu kaskad şeklinde etkileşmesine yol açar (Şekil 70.5). Bu kaskad birbiri ardından **4 olayı** meydana getirir: **1. Yanaşma** ("docking"), **2. Hazırlama** ("priming"), **3. Ca^{2+} bağlanması, 4. Füzyon ve porus oluşumu.** Birinci olay sırasında veziküller sinir ucu membranının iç yüzüne yanaşarak tutunurlar. Bir yanda, vezikül membranında bulunan **sinaptobrevin ve rab3a molekülleri**, öte yanda sitoplazma membranında bulunan **sintaksinler ve SNAP–25 molekülleri** yanaşmada rol oynarlar; bu olayda vezikül membramndaki **sinaptotagminler** düzenleyici görevi yapar. Daha sonraki basamaklarda sitoplazmik proteinler olan NSF (N–etilmaleimide duyarlı faktör) adlı bir ATPaz ve SNAP'lar (soluble NSF attachment proteins) ile diğer bazı proteinler rol oynar; daha sonra Ca^{2+} 'un sinaptotagmin, CAPS vb. gibi **kalsiyum reseptör proteinleri** ile bağlanması ve sinaptofizinler, birbirine yapışmış vezikül ve sitoplazma membranının delinmesine (füzyon ve porus oluşumuna) yol açar. Geçici olarak oluşan porustan, vezikül içindeki nöromediyatör molekülleri "jet" hızıyla sinaps aralığına atılırlar; sonra porus kapanır ve boşalmış veziküller tekrar dolmak üzere sitoplazmaya dönerler. Adrenerjik ve diğer tür sinir uçlarından nöromediyatörlerin salıverilmesinin moleküler mekanizması da aynıdır.

Presinaptik uçlarda veziküllerin iki havuz halinde bulundukları gösterilmiştir. **Salıverilebilir vezikül havuzu,** presinaptik uçtaki toplam vezikül sayısının ufak bir kısmını teşkil eder ve oradaki veziküller sitoplazma içinde serbest durumdadır. Sinir ucu depolarize edilince bu havuzdaki veziküllerin az bir kısmı yukarıda belirtilen olaylar so-

nucu sitoplazma membranına yanaşır ve füzyon yaparak içerdiği molekülleri jet hızında sinaps/ kavşak aralığına salıverir. Çok daha büyük olan ikinci havuz hücre iskeletine ("cytoskleton") bağlı durumda olan **yedek vezikül havuzudur.** İki havuz arasında var olan iki yönlü dengeyi, vezikül membranında yerleşmiş fosfoproteinler olan **sinapsin I ve II** türleri düzenler. Depolarizasyon sonucu Ca^{2+} 'un içeri girmesi **Ca^{2+}–kalmodüline bağımlı (CaM) protein kinaz II**'yi ve protein kinaz A'yı aktive ederek sinapsinlerin fosforilasyonuna ve salıverilebilir vezikül sayısının, bağlı olan havuz aleyhine artmasına neden olur.

Çok güçlü bir zehir olan ve Zn^{2+} 'ya bağımlı endoproteaz etkinliği gösteren **botulinum toksinlerinin** belirli serotipleri, sinaptobrevinleri parçalayarak asetilkolin salıverilmesini geri-dönüşsüz olarak durdurur ve kolinerjik aşırımı felceder. Kara dul örümcek venomundan elde edilen **α–latrotoksin,** akson ucu sitoplazma membranında bulunan polimorfik nöreksin türü proteinlere bağlanarak, uçtan masif bir nörotransmiter boşalmasına yol açar.

Asetilkolin'in depolanması ve salıverilmesi, memelilerin nöromüsküler kavşağında ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Bu incelemeler kolinerjik sinir ucundaki veziküllerin herbirinin ortalama 10.000 kadar asetilkolin molekülü içerdiğini ve bir uçta **en az 300.000 tane vezikül** bulunduğunu göstermiştir. Bu sayısal değerlerin nöromüsküler kavşak dışında kalan diğer kolinerjik kavşaklar için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Nöromüsküler kavşak dışında kalan görece fazla incelenmiş bir diğer yer, kedinin superior servikal gangliyonudur. Bu sempatik gangliyonda sonlanan pregangliyonik sinir uçlarında bulunan asetilkolin'in yaklaşık %85'inin salıverilebilir durumda olduğu, geri kalanın ise salıverilmeye elverişli olmadığı saptanmıştır. Plazma ile perfüze edilen gangliyonun bir saat boyunca yüksek frekanslı stimuluslarla devamlı uyarıldığında, perfüzat içine atılan asetilkolin miktarının uyarmadan önce gangliyonlarda bulunan miktarın yaklaşık 6 katı olduğu hesaplanmıştır. Bu durum, uyarılmanın asetikolin sentezini hızlandırması ile mümkün olur. Benzeri bulgular beyin dilimlerinde yapılan çalışmalarda da saptanmıştır.

Asetilkolin salıverilmesinin modülasyonu: Nöroefektör kavşaklardaki kolinerik sinir uçlarında asetilkolin salıverilmesini değiştiren bazı reseptörlerin (presinaptik reseptörlerin) bulunduğu gösterilmiştir. Bunların bir türü **muskarinik presinaptik reseptörlerdir**; onların aktivasyonu sonucu asetilkolin kendi salıverilmesini azaltır. O halde bu tür reseptörler **otoreseptör** görevi yaparlar ve bir negatif feedback düzenleme mekanizmasının bir parçasını oluştururlar. Atropin ile bu reseptörlerin blokajı asetilkolin salıverilmesini artırır. Söz konusu reseptörler, pekçok yerde muskarinlik reseptörlerin M_2 alt tipine uyan özellikler gösterirler; bazı yerlerdeki kolinerjik sinir uçlarında M_1 veya M_3 alt–tipi muskarinik otoreseptörler bulunur.

Kolinerjik sinir uçlarında α–adrenerjik (α_2 alt-tipi), dopaminerjik, opioid mü ve serotonerjik (5–HT_1–benzeri) reseptörler de bulunur, bunların uygun agonist ilaçlarla aktivasyonu asetilkolin salıverilmesini azaltır. Bu uçlarda nörotransmiter salıverilmesini azaltan başka tür reseptörler de bulunur (bkz. Tablo 70.3). Salıverilen nörotransmitere uyan otoreseptörler dışında kalan, bütün bu reseptörlere **presinaptik heteroreseptörler** adı verilir.

Çizgili kasların nöromüsküler kavşaklarında motor sinir ucunda **nikotinik** tipte kolinerjik reseptörler bulunur. Presinaptik uç bir asetilkolinesteraz tabakası ile korunduğu için salıverilen asetilkolin sinir ucunu eksite edemez; fakat antikolinesteraz ilaçlarla enzim inhibe edilirse nöromüsküler kavşakta toplanan asetilkolin motor sinirleri retrograd olarak stimüle edebilir. Söz konusu reseptörlerin asetilkolin tarafından aktivasyonunun bu maddenin salıverimesini artırdığı ileri sürülmüş ise de normal durumda böyle bir mekanizmanın işlerliği tartışmalıdır.

Asetilkolin'in inaktivasyonu: Asetilkolin'in eliminasyonu, sinaps veya kavşak aralığında bol miktarda bulunan **asetilkolinesteraz** enzimi tarafından hidroliz edilerek kolin ve asetik aside dönüştürülmek suretiyle olur. Histokimyasal teknikler kullanılarak elektron mikroskopisi ile yapılan incelemeler adı geçen enzimin, kolinerjik sinaps veya kavşaklarda hem sinir uçlarında ve hem de kavşaksonrası veya postsinaptik membran üzerinde yerleştiğini göstermiştir. Gerçek kolinesteraz adıyla da adlandırılan bu enzim, kolin esterleri içinde en hızlı asetilkolini hidroliz eder. Metakolini de hidroliz edebilir, fakat benzoylkoline karşı etkisizdir. **Psödokolinesteraz** diye adlandırılan ikinci bir kolinesteraz türü asetilkolin'i daha yavaş parçalar, bu enzimin en hızlı parçaladığı kolin esteri butirilkolindir. Bu nedenle psödokolinesteraza, **butirilkolinesteraz** adı da verilir. Psödokolinesteraz sinapslarda pek bulunmaz ve bu yerlerdeki asetilkolin hidrolizine katkısı yoktur.

Kolinerjik kavşak ve sinapslarda bulunan asetilkolinesteraz, kolinerjik nöronun somasında yapılarak aksonal transportla kavşağa taşınır. Bu yerler dışında eritrositlerde, trombositlerde, lenfositlerde ve plasentada da bulunur; oralarda bulunuşunun fonksiyonel öneminin ne olduğu bilinmemektedir. Son zamanlarda asetilkolinesterazın beyindeki non–kolinerjik nöronlarda da bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu enzimin beyin nöronlarında non–kolinerjik işlevlerinin olması da mümkündür (membrandaki iyon kanallarının modülasyonu ve proteaz işlevi gibi). Psödokolinesteraz kolinerjik sinirlerde ve glia hücrelerinde önemsiz derecede bulunur. Ayrıca plazmada, karaciğer ve diğer organlarda da vardır ve bu yerlerde non–selektif bir esteraz işlevi yapar.

Elektrik balığı (Electrophorus electricus) ve memelilerin sinir sisteminden elde edilen asetilkolinesteraz enzimini saflaştırıp kristalize etmek mümkün olmuştur. Herbiri 80.000 dalton molekül ağırlığında olan protein yapısında dört alt–birimden oluştuğu (tetramer olduğu) saptanmıştır. Bu alt–birimlerin aktif merkezi **anyonik nokta ve esteratik nokta** diye adlandırılan iki noktadan oluşur; esteratik noktaya asil bağlayan nokta adı da verilir. Negatif elektrik-

le yüklü olan anyonik noktanın, bir dikarboksilik amino asidin serbest karboksil grubu olması olasıdır. Esteratik nokta gerçekte iki ayrı noktadan ibarettir. Bunlardan biri anyonik noktadan 0.25 nm (nanometre) uzaklıkta olup histidin'in bazik imidazol azotudur; diğeri ise anyonik noktadan 0.5 nm uzaklıktadır ve serin'in asidik hidroksil grubudur. Anılan iki grup da nükleofilik niteliktedir; daha etkin olan serin üzerindeki grup asetilkolin'in elektrofilik karbonil grubunun karbonu ile kovalent bağla bağlanır. Histidin'in imidazol grubu, hidrojen bağları ile bağlanarak serin'in **nükleofilik** etkinliğini pekiştirir. Anyonik nokta asetilkolin'in katyonik kolin grubunu "puntalar". Asetilkolin molekülünün asetil grubunun belirtilen şekilde bağlanması sonucu kolin, asetil grubundan ayrılır; enzim asetillenmiş olur. Daha sonra asetik asidin enzime bağlanmış olan elektrofilik karbon atomu su moleküllerinin nükleofilik etkisine maruz kalarak esteratik noktadan ayrılır ve bu şekilde enzim tekrar serbest hale gelmiş olur (re – aktivasyon); sonuç olarak asetilkolin hidroliz edilmiş olur.

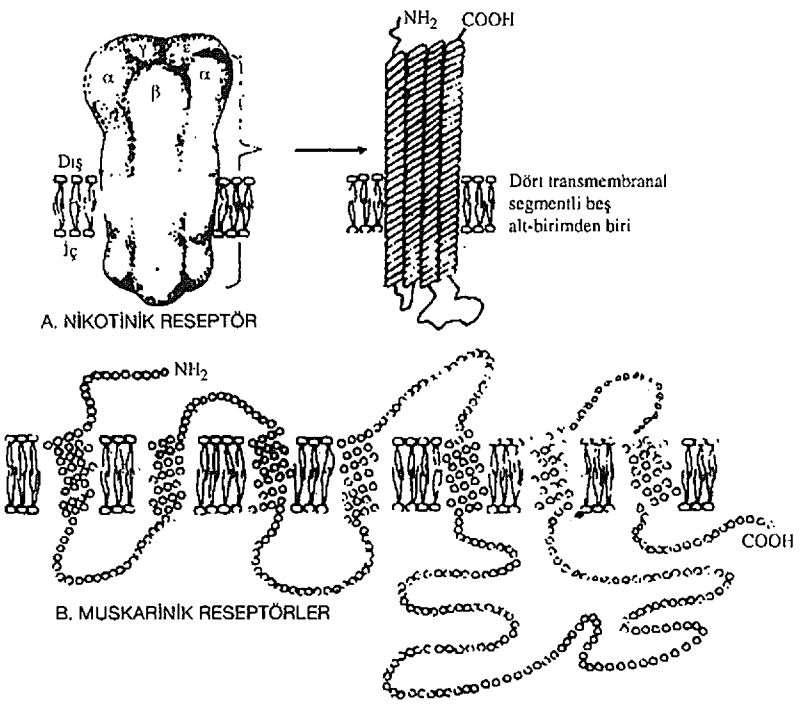
Asetilkolin Reseptörleri (kolinerjik reseptörler, kolinoseptörler)

Asetilkolin'in otonom sinir sistemi ile ilgili nöronlar ve efektör hücreler üzerindeki etkisine, birbirinden çok farklı yapıda reseptörler olan nikotinik reseptörler ve muskarinik reseptörler aracılık ederler.Bunların her birinin alt–tipleri vardır. **Nikotinik reseptörler** yapıca, **ligandla açılıp kapanan ("ligand– gated") katyon kanallarıdır; muskarinik reseptörler** ise, otonom sinir sistemi ile ilişkili α– ve β – adrenerjik reseptörler gibi, **G proteini (yani GTP ile kenetlenen düzenleyici protein) ile kenetlenen reseptörler** superfamilyasına aittir ve yapıca yedi transmembranal segmentli bir proteindir (Şekil 70.3 ve 70.6).

Kolinerjik reseptörlerin iki ana türünü oluşturan muskarinik ve nikotinik reseptörlerin dokulardaki **dağılımları ve dansiteleri,** radyoligand bağlama yöntemleri ile etraflı olarak incelenmiştir; örneğin nöromüsküler kavşakta ve elektroplak sinapslarında radyoaktif iyodla işaretlenmiş α–bungarotoksin kullanılarak yapılan deneylerde nikotinik reseptör dansitesinin (sıklığının) postsinaptik membranda 30.000/μm^2 dolayında olduğu bulunmuştur. Bu reseptörlerin başlıca dağılım yerleri ve ayırıcı farmakolojik özellikleri Tablo 70.1'de gösterilmiştir. Motor sinir uçlarında asetilkolin ile birlikte salıverilen kalsitonin – geniyle ilişkili peptid (CGRP)'in çizgili kasta asetilkolin reseptörü yapımını kontrol eden geni stimüle ettiği, kastaki elektriksel aktivitenin ise bu geni inhibe ettiği bulunmuştur. Bu kotransmiter ayrıca, kendi reseptörü aracılığı ile adenilil siklaz–sAMP sistemini de aktive eder.

Nikotinik reseptörler: Nikotinik tipteki asetilkolin reseptörlerinin yapısı, ilk olarak, Electrophorus ve Torpedo türü elektrik balıklarının elektrik organından (elektroplaktan) onları ayırmak ve saflaştırmak suretiyle etraflı bir şekilde incelenmiştir. Daha sonra çizgili kaslardaki, otonomik gangliyonlardaki ve santral sinir sistemi nöronlarındaki nikotinik reseptör tiplerinin yapısı aydınlatılmış, alt– birimlerinin sentezini düzenleyen genlerin cDNA'sı yapılmış ve alt– birimler klonlanmıştır.

Nikotinik reseptörlerin tipleri: Nikotinik reseptörlerin belirli blokör (antagonist) ilaçlara karşı duyarlığının farklı olmasına, yerleşimlerine ve yapıların bakılarak bakarak iki alt tipi ayırt edilmiştir; **bunlar çizgili kas tipi**



Şekil 70.6. Hücre membranında yerleşmiş nikotinik reseptör (A) ve muskarinik reseptörün (B) moleküler yapısı.

(muscle–type, N_M) ve nöronal tip (N_N) nikotinik asetilkolin reseptörleridir. Asetilkolin ve nikotin, kas tipi ve nöronal tip nikotinik asetilkolin reseptörlerinin non–selektif agonistleridir.

Çizgili kas tipi (kısaca kas tipi) nikotinik asetilkolin reseptörleri 2 tane α_1 ve birer tane β_1, ε ve δ altbirimlerinden oluşur ve konduktansı 35–50 pS (pikoSiemens)'tir. Embriyonik kasta ε altbiriminin yerini γ altbirimi almıştır. Kas tipi nikotinik asetilkolin reseptörleri d–tübokürarin, panküronyum ve benzeri çizgili kas felcedici ilaçlar tarafından selektif ve güçlü bir şekilde bloke edilirler. Bir yılan zehiri olan α–bungarotoksin çizgili kas tipi reseptörleri selektif olarak bloke eder.

Nöronal tip asetilkolin reseptörleri gerek SSS ve gerekse periferde birçok dokuda ve hücrede bulunmaktadır (otonomik gangligonlar, lenfositler, makrofajlar gibi). Otonomik gangligonlarda bulunan nikotinik asetilkolin reseptörleri genellikle sadece α_3 ve β_4 alt– birimlerinden oluşan pentamerlerdir. Bu reseptörler heksametonyum, mekamilamin ve diğer gangliyon bloke edici ilaçlar (bkz. 75. Konu) tarafından selektif bir şekilde bloke edilirler. Periferik dokularda-hücrelerde α_7 homomerik nikotinik asetilkolin reseptörleride bulunur.

SSSde bulunan nöronal tip asetilkolin reseptörleri genellikle 2 tane α_2-α_6 ve 3 tane β_2-β_4 altbirimlerinden oluşan pentamerlerdir. Buna ek olarak özellike 5 adet α_7 altbiriminin beraberce bulunduğu homomerik yapıda nöronal tip asetilkolin reseptörleri de SSS'de yaygındır ve önemli işlevlere sahiptirler. Ayrıca α_8 ve α_9 altbirimlerinden olşun homomerik nikotinik reseptörler de vardır. SSS'de α_7, α_8, α_9 ve α_{10} bir araya gelmesi ile oluşan heteromerik nikotinik reseptörlerde vardır.

Nikotinik asetilkolin reseptörleri bir yılan zehiri olan α–bungarotoksin'i bağlama özelliklerine gore de ayrılırlar. Kas tipi reseptörler α–bungarotoksin tarafından bloke edilirken, ganliglonlardaki reseptörler bu zehirden etkilenmez. α–bungarotoksin homomerik α_7, α_8, α_9 reseptörlere de bağlanır. Bunun yanında α_2-α_6 ve β_2-β_4 alt birimlerinden oluşan nikotinik reseptörlere α-bungarotoksin bağlanmaz.

Muskarinik reseptör alt–tipleri: Muskarinik reseptörlerin **beş alt-tipi** vardır; bunlar M_1, M_2, M_3 M_4 ve M_5, reseptörlerdir. Bunların membranda kenetlendikleri sinyal transdükleme sistemleri de belirlenmiştir. Bütün muskarinik reseptörler 7 transmembranal segmentlidir.

M_1 reseptörler, beyinde öğrenme ve bellekle ilgili kolinerjik yolakların ucundaki sinapsların postsinaptik membranında bu arada hipokampusta, serebral kortekste ve periferde ekzokrin bez hücrelerinde, sempatik ve parasempatik gangliyon hücrelerinde (bu arada mide–barsak kanalı çeperinde) bulunurlar; sonuncu yerdekiler gangliyonik aşırımı fasilite eden yavaş (geç) depolarizasyondan sorumludurlar. $G_{q/11}$tipi G proteini ile kenetlenmişlerdir. Fosfolipazları (A_2, C ve D_2) kalsiyum kanalını aktive ederler. Düz kaslarda ve ekzokrin bez hücrelerinde fazla bulunurlar. **Pirenzepin ve telenzepin** bu reseptörlerin selektif antagonistleridir. M_1 reseptörlerin selektif agonisti

TABLO 70.1
Kolinerjik reseptörlerin tipleri, başlıca dağılım yerleri ve ayırıcı özellikleri

Tip	Dağılım	Ayırıcı özellik	
		Aktive eden	Bloke eden
1. Muskarinik[1]	Efektör hücreler	Muskarin ve benzerleri	Atropin ve benzerleri
2. Nikotinik (nöron alt-tipi)	a) Sempatik ve parasempatik gangliyonlar b) Adrenal medulla (kromafin hücreler) c) Karotik sinus ve aorta yayındaki kemoreseptörler[2] d) Bazı eferent ve adrenerjik sinir uçları[2] e) Makrofajlar	Nikotin ve benzerleri	Gangliyon bloke ediciler (heksametonyum ve mekamilamin gibi)
3. Nikotinik (çizgili kas alt-tipi)	Çizgili kaslar (nöromüsküler kavşak)	Nikotin ve benzerleri	Nöromüsküler bloke ediciler
4. Santral muskarinik	SSS	Muskarin ve benzerleri	Atropin ve benzerleri[3] (antiparkinson ilaçlar)
5. Santral nikotinik reseptörleri (nöron alt-tipi)	SSS	Nikotin ve benzerleri[3]	Gangliyon bloke ediciler, metililakonitin

1. Gangliyonlarda da muskarinik reseptörler bulunur, fakat bunlar normal durumda impuls aşırımından sorumlu değildirler.
2. Gangliyon bloke edicilerin bu yerlerdeki etkinliği diğer iki yerdeki kadar fazla değildir.
3. Sadece kan-beyin engelini geçenler etkilidir.

TABLO 70.2
Muskarinik reseptör alt–tiplerinin ilişkili oldukları transmembranal sinyal transdükleme mekanizmaları

Reseptör	Aracı G proteini	Efektör makromolekül	Hücresel temel etki
M_1	$G_{q/11}$[1]	Fosfoinozitidaz ($PİP_2$'nin hidrolizi sonucu $İP_3$ ve DAG oluşumu)	Eksitasyon
M_2	$G_{i/o}$	Adenilil siklaz inhibisyonu (sAMP oluşumunu azaltır)	İnhibisyon[2]
		İçe yönelik doğrultucu K^+kanalının aktivasyonu	İnhibisyon
		Voltaja–bağımlı Ca^{2+} kanalı inhibisyonu	İnhibisyon
M_3	$G_{q/11}$[1]	Fosfoinozitidaz ($PİP_2$'nin hidrolizi sonucu $İP_3$ ve DAG oluşumu)	Eksitasyon
	G_k	K_M tipi K^+ kanalının kapanması	Eksitasyon
M_4	$G_{i/o}$	Adenilil siklaz inhibisyonu	İnhibisyon[2]
		Voltaja–bağımlı Ca^{2+} kanalı inhibisyonu	İnhibisyon
		İçe yönelik düzeltici K^+ akımlarını aktive eder.	

1. Pertussis toksinine duyarlı (yani onunla inhibe edilebilen) ve duyarsız izoformları vardır. 2. Düz kaslarda eksitasyon.

yoktur; arekolin, izoarekolin, oksotremorin, RS 86 ve McN–A 343 parsiyel agonistidirler.

M_2 reseptörler (eski adıyla $M_{2\alpha}$ veya kardiyak M_2 reseptörler), otonomik gangliyonlarda, kalpteki yapılarda (atriyum myokardı, sinus düğümü ve iletim sistemi), bazı düz kas hücrelerinde ve beyinde (özellikle diensefalon ve ponsta) bulunurlar. $G_{i/O}$ tipi G proteini ile kenetlenmiştir. Nöroefektör kavşaklardaki kolinerjik ve adrenerjik sinir uçlarında bulunan ve asetilkolin ve noradrenalin'in salıverilmesini inhibe eden presinaptik reseptörler de bir çok yerde M_2 'nin özeliklerini gösterirler. Otonomik gangliyonlarda kolinerjik uçlardan asetilkolin salıverilmesini frenleyen presinaptik otoreseptörler de M_2 reseptörlere benzerler. Kalpteki parasempatik kolinerjik uçların otoreseptörleri M_1 tipidir. M_2 reseptörlerin selektif kompetitif antagonisti tripitramindir. Bu reseptörlerin selektif agonisti yoktur; arekaidin proparjil ester ve N–etilguvasin proparjil ester bunlara görece selektiftir.

M_3 reseptörler (eski adıyla $M_{2\beta}$ veya glandüler M_2 reseptörler) ekzokrin salgı bezi hücrelerinde ve mide–barsak kanalı, trakeobronşiyal kanal ile mesane düz kaslarında, otonomik gangliyonlarda ve beynin bazı bölgelerinde bulunurlar; aktive edildiklerinde bezin salgısını artırırlar ve düz kaslı yapıların kasılmasına neden olurlar. Beyinde diğer muskarinik reseptör tiplerinden genellikle daha fazla bulunurlar. $G_{q/11}$ ve G_k tipi G proteinleri ile kenetlenmişlerdir. Beyin nöronlarındakilerin halen fonksiyonları bilinmemektedir. Bazı yapılarda (kedi femoral arteri gibi) adrenerjik uçlardaki ve damarların endotel hücrelerindeki muskarinlik reseptörlerin M_3 tipi olduğuna inanılmaktadır. M_3 reseptörlerin selektif antagonisti darifenasindir. Selektif agonisti yoktur.

M_4 reseptörler, otonomik gangliyonlarda ve özellikle ön beyinde striatum, hipokampus ve serebral kortekste bulunur; ayrıca tavşan anakoksigeus kasında bulunmuştur ve histaminle kasılmış kasın asetilkolin ile gevşetilmesine aracılık eder. G_i/G_o tipi G proteinleri ile kenetlenir. Adenilat siklazı; ayrıca voltaja–bağımlı Ca^{2+} kanallarınını inhibe eder. Bu alt–tiplerden başka halen periferde varlığı gösterilmemiş olan, beyinde substantia nigra'da ve hipokampusta yerleşmiş olan **M_5 reseptörler** vardır.

M_5 reseptörler: Beyinde subsutantia nigra'da ve hipokampusta yerleşmişlerdir. Bu reseptörler dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salıverilmesini kolaylaştırırlar ve deney hayvanlarında ilaç arama davranışını ("drug-seekingbehavior") ve ödüllenme ("reward") davranışını artırırlar.bulunurlar. $G_{q/11}$ ile kenetlenirler. Fosfolipaz A_2'yi, C, Ca^{2+} kanallarım ve D_2'yi aktive ederler.

Yukarıda temel özellikleri belirtilen ilk 3 reseptör alttipinin her birinin heterojen olduğunu ve onların da alttiplerinin bulunabileceğini gösteren kanıtlar vardır.Yukarıda belirtildiği gibi çeşitli yapıların düz kaslarında yerine göre M_2 veya M_3 reseptörler bulunur. M_3 reseptörler fosfoinozitid hidrolizine ve bu şekilde oluşan $İP_3$ ve DAG aracılığı ile genellikle düz kasın kasılmasına neden olurlar. Ancak damarlarda endotel hücrelerinin M_3 reseptörlerinin uyarılması aynı ikinci ulakları oluşturarak intraselüler Ca^{2+} düzeyini artırıp Ca^{2+} / kalmodüline bağımlı nitrik oksid (NO) sentazı stimüle ederek NO (endotel– kaynaklı gevşetici faktör) üretimini ve salıverilmesini artırır; böylece damar düz kaslarını gevşetir. M_2 reseptörlerin aktivasyonu düz kaslarda K^+ konduktasını artırarak ya da Ca^{2+} kanallarını inhibe ederek gevşemeye ve adenillil siklazı inhibe ederek kasılmaya neden olur.

Kolinerjik reseptörlerle ilişkili sinyal transdükleme mekanizmaları: Nikotinik reseptörler daha önce değinildiği gibi bir **katyon kanalının** intrinsik bir bölümünü teşkil ederler veya başka bir deyişle bu kanalla direkt olarak kenetlenmişlerdir.

Nikotinik reseptörlerin asetilkolin ve diğer nikotinik reseptör agonistleri tarafından aktive edilmesi kanalın kısa bir süre için açılmasına neden olur; bu sırada kanalın konduktansı görece fazla artar (gangliyon alt– tipinde 35–40 ve çizgili kas alt–tipinde 35–50 pikoSiemens). Nikotinik reseptörlerin kenetlendiği katyon kanalı tipi esas olarak Na^+'u ve daha az derecede olarak Ca^{2+} ve K^+'u geçiren kanallardır. Bu kanalların açılması hücreleri depolarize eder; gangliyon ve iskelet kası hücrelerinde EPS (eksitatör postsinaptik potansiyel) oluşturur; bu potansiyel çizgili kasın nöromüsküler kavşağında son plak potansiyeli (end plate potential) diye adlandırılır.

Muskarinik reseptörlerin ilişkili oldukları transmembranal sinyal transdükleme sistemleri Tablo 70.2'de özet olarak gösterilmiştir:

2.ADRENERJİK SİSTEM

Nöral ve endokrin (hormonal) iki bölümü vardır **(sempatoadrenal sistem)**. Nöral bölümü, periferde sempatik sistemin ikinci sıra nöronlarından oluşur; bu nöronların nöroefektör kavşaklardaki akson uçlarından salıverilen ve aşırımdan sorumlu olan nörotransmiter **noradrenalin**'dir (ekrin ter bezlerine ve çizgili kasların damarlarına giden kolinerjik sempatik aksonlar hariç). Bazı yapılardaki (kalp ve damarlar gibi) noradrenerjik sinir uçlarında noradrenalin yanında ko–transmiter olarak **nöropeptid Y** bulunur. Bu madde de noradrenalin gibi vazokonstriktördür; fakat kalp kasını pek etkilemez. Diğer bazı yapılardaki (vas deferens ve bazı damarlar, gibi) noradrenerjik sinir uçlarından, fonksiyonel bir ko–transmiter olarak ATP de salıverilir. Bütün noradrenerjik uçlarda **ATP**, ayrıca noradrenalin depolanmasında da rol oynar. Ortamda adrenalin ve serotonin düzeyi yükseldiğinde adrenerjik sinir uçları bu monoaminleri de ortamdan alıp depolayabilirler ve stimüle edildiklerinde salıverebilirler; fakat bu maddeleri sentez edemezler.

Adrenerjik sistemin endokrin bölümünü, sempatik gangliyon eşdeğeri bir yapı olan adrenal medulla temsil eder; oradaki kromafin hücrelerde ve kolinerjik sinir uçlarında sırasıyla ko–hormon ve ko–transmiter olarak enkefalin peptidler (pro–enkefalin A sistemi) (bkz. 54. Konu) bulunur. Kromafm hücrelerde, adrenerjik sinir uçlarından farklı olarak, noradrenalin yanında bol miktarda adrenalin de sentez edilip salıverilir.

Noradrenalln'in biyosentezi, depolanması ve salıverilmesi

Noradrenalin, adrenerjik akson uçlarında L–tirozin'den başlayarak sentez edilir. Noradrenalin'in biyosentez basamakları ve bunlarla ilgili enzimler Şekil 70.7 de gösterilmiştir.

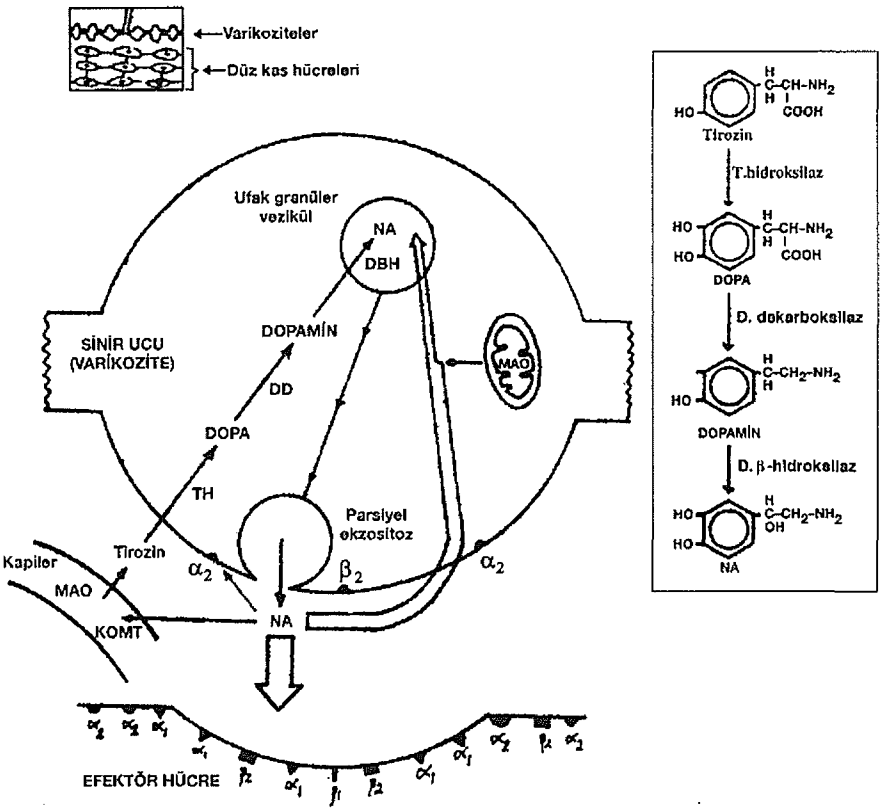
Sentezin ilk basamağından sorumlu enzim, tirozin hidroksilaz, sitoplazmada bulunur, kofaktörü tetrahidrobiopterin (BH_4) maddesidir, α–metil paratirozin ve aluminyum bu enzimi inhibe eder.

Tirozin hidroksilaz enziminin etkisi altında L– tirozin'den oluşan L–dihidroksifenilalanin (L–DOPA) gene sitoplazmada bulunan **L–DOPA dekarboksilaz** enzimi tarafından L– dopamin'e dönüştürülür. Son enzim gerçekte **aromatik L–amino asid dekarboksilaz** enzimidir; ve kofaktörü piridoksal fosfattır; diğer levo amino asidleri de dekarboksiller Şöyle ki, beyinde 5–hidroksitriptofan'ı 5–hidroksitriptamin'e çeviren dekarboksilaz enzimi de aynı enzimdir; ayrıca orto–tirozin'i çeşitli dokularda dekarboksillemek suretiyle tiramin'e çevirebilir. Sözü edilen enzim karaciğer ve böbreklerin parenkima hücrelerinde de bol miktarda bulunur.

Adrenerjik sinir uçlarında ve kromafin hücrelerde sitoplazmada oluşan dopaminin yaklaşık yarısı aktif transport suretiyle sitoplazma içinden noradrenalin vezikülleri içine alınır ve onların içinde bulunan, kofaktörü askorbik asid olan **dopamin β–hidroksilaz** enzimi tarafından noradrenalin'e çevrilir ve depolanır. Vezikül membranında dopamin ve noradrenalin'i vezikül içine taşıyan bir veziküler amin pompası (veziküler noradrenalin transportörü) vardır. Bu transportör H^+'e bağımlı bir transportördür. Noradrenalin ve ortamda varsa serotonin gibi diğer bir monoamini de veziküllere pompalar. Sinir ucundaki membranal noradrenalin transportörü gibi 12 transmembranal segmentli bir proteindir.

Adrenerjik sinir uçlarında dopamin β–hidroksilaz enziminin %80 kadarlık bir kısmı vezikül membranında çözünmemiş durumda bulunur ve vezikül membranının **kromomembrin A fraksiyonunu** oluşturur. Enzimin geri kalan kısmı vezikül içinde çözünmüş durumdadır; vezikül içinde bulunan ve **kromogranin**'ler adı verilen çözünmüş protein fraksiyonunun ufak bir kısmım oluşturur. Adrenal medullada enzimin dağılımı yukarıdakinden farklıdır, enzim vezikül membranı ve vezikül içi sıvı arasında eşit şekilde dağılmıştır. Adrenerjik sinirlerin veya kromafin hücrelerin uyarılması sırasında vezikül içindeki noradrenalin ile birlikte, çözünmüş dopamin β–hidroksilaz da salıverilir. İlginç olarak aynı yerden salıverilen bu iki maddenin miktarları arasındaki oran, vezikül içindeki orana yaklaşık olarak eşittir. Sözü edilen yerlerden salıverilmesi nedeniyle, dopamin β–hidroksilaz plazmada da bulunur. Bu enzimin plazmadaki düzeyinin vücutta sempatik etkinliğin iyi bir göstergesi olduğu saptanmıştır.

Adrenal medulla ve diğer yerlerde bulunan kromafin hücrelerde, noradrenalinden adrenalin oluşturan feniletanolamin N-metil transferaz (FNMT) enzimi sitoplazmada yerleşmiştir ve kofaktörü S–adenozilmetionindir. Bu duruma göre, kromafin hücrelerde vezikül içinde oluşan noradrenalin, oradan sitoplazmaya salıverilir ve adrenalin'e dönüştükten sonra tekrar vezikül içine alınıp depolanır.



Şekil 70.7 Solda; Adrenerjik sinir ucunu oluşturan varikozitelerden biri ile efektör hücre membranı arasındaki nöroefektör kavşağın durumu, bu kavşakta noradrenalin sentezi, depolanması, salıverilmesi, re-uptake'i ve enzimatik yıkımı ile ilgi temel olaylar ve post-sinaptik (kavşak-sonrası) membran üzerinde adrenerjik reseptörlerin dağılımı. Sol üst köşede tesbih dizisi şeklindeki varikozitelerden oluşan adrenerjik sinir ucu ile düz kas dokusu arasındaki ilişki gösterilmiştir.DBH: dopamin β- hidroksilaz, DD: dopa dekarboksilaz (aromatik L-amino asid dekarboksilaz), KOMT: katekol- O- metil transferaz, MAO; monoamin oksidaz, NA: noradrenalin, TH: tirozin hidroksilaz.

Sağda: Noradrenalin sentez basamakları ve prekürsör moleküllerinde meydana gelen kimyasal değişiklikler.

Noradrenalin sentezinde **hız kısıtlayan basamak**, tirozin hidroksilaz enzimidir. Sentezin kısa süreli kontrolu, oluşan noradrenalin tarafından yapılır; şöyle ki fazla sentez sonucu sitoplazmada konsantrasyonu artan serbest noradrenalin, enzimin inhibisyonuna neden olur ve sentezi yavaşlatır. Bu bir negatif "feedback" kontrol mekanizmasıdır ve biyokimyasal bakımdan bir "son–ürünle inhibisyon" (end–product inhibition) olayı sayılır. Noradrenalin, adrenal medullanın kromafin hücrelerinde FNMT enzimini de inhibe eder. Uzun süren aşırı sempatik etkinlik ve buna bağlı olarak adrenerjik nöron boyunca artmış impuls trafiği, bir yandan hücrede enzim ve vezikül yapımını artırır ve öte yandan, hücre içine Ca^{2+} girişi arttığından Ca^{2+} kalmodulin kompleksi aracılığı ile tirozin hidroksilaz ve dopamin β–hidroksilazı aktive ederek katekolamin sentezini hızlandırır.

Adrenal medulladaki kromafin hücrelerde noradrenalinden adrenalin sentezi başta adrenal korteksten sızan kortizol olmak üzere bazı hormonlar tarafından kontrol edilir. Hipofizektomi yapılmış deney hayvanlarında bu hücrelerdeki tirozin hidroksilaz, dopamin β-hidroksilaz ve FNMT enzimlerinin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Dışarıdan ACTH verilmesi azalmayı ortadan kaldırmaktadır. Glukokortikoidler ise hipofizektomili hayvanlarda sadece FNMT düzeyindeki azalmayı düzeltebilirler.

Depolanma: Yukarıda belirtildiği gibi adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin'in depolanması özel veziküller içinde olur. Elektron mikroskopisi ile ve biyokimyasal yöntemlerle yapılan incelemeler adrenerjik sinir ucunda **iki türlü noradrenalin vezikülü** olduğunu göstermiştir: (i) Öz kısmı yoğun (elektron–opak) (dense– cored) olan yaklaşık 45 nm çapındaki ufak (hafif) veziküller, (ii) Öz kısmı yoğun ve çapları 70–80 nm arasında olan büyük (ağır) veziküller. Bu uçlarda ufak veziküllerin sayısı büyük veziküllerinkinden fazladır; bu nedenle noradrenalin'in büyük kısmı ufak veziküllerde depo edilmiş bulunmaktadır. Aynı durum, adrenerjik sinirlerin, uçları dışında kalan kısımları için de geçerlidir. Adrenal medulladaki kromafin hücrelerde ise esas olarak büyük veziküller bulunur; veziküllerde noradrenalin ve adrenalin ATP ve bir çözünür protein olan kromogranin A ile birlikte bir kompleks oluşturmak suretiyle bağlanmıştır. Adrenal medulladaki büyük veziküller met– ve lö–enkefalinleri de içerirler. Adrenerjik sinirlerdeki büyük veziküllerin de noradrenalin yanında, nöropeptid Y ve diğer peptidler de (somatostatin, met–enkefalin, lö– enkefalin, dinorfinler, bombesin gibi) içerdikleri, bu sinirlerden bazılarında gösterilmiştir. Düşük frekanslı uyarıların sadece ufak veziküllerdeki noradrenalinin, yüksek frekanslı uyarıların ise büyük veziküllerdeki noradrenalin ve peptidlerin salıverilmesine neden olduğu saptanmıştır.

Adrenerjik sinir ucunda nörotransmiter noradrenalin'in, birbiri ile denge halinde olan **üç "havuz"** içinde toplandığı kabul edilir. Havuz deyimi, bir maddenin, hücrenin değişik kısımlarında farklı şekilde ve birbiri ile denge halinde bulunan çeşitli fraksiyonlarını ifade eder. Bunlardan ikisi **vezikül içindeki noradrenalin** ile ilgilidir. Oradaki noradrenalin, **yedek havuz** ve **mobil havuz** için-

de bulunur. Yedek havuzu ATP ile bağlanmış durumdaki noradrenalin molekülleri oluşturur; mobil havuzu ise vezikül içindeki serbest noradrenalin molekülleri oluşturur. Üçüncü havuz **sitoplazmik mobil havuz**dur. Sitoplazmik mobil noradrenalin havuzu ile intraveziküler mobil noradrenalin havuzu birbirinden vezikül membranı ile ayrılmışlardır. Bu membranda etkinlik gösteren **veziküler amin pompası** nedeniyle, vezikülden sitoplazmaya sızan veya kavşak aralığından geri alım (re–uptake) ile sitoplazma içine alınan, başka bir deyişle sitoplazmik havuza giren, noradrenalin hızlı bir şekilde vezikül içine pompalanır. Sitoplazmadaki noradrenalin konsantrasyonu, intraveziküler mobil havuzdakine oranla çok düşüktür. Sözü edilen noradrenalin havuzlarının yerleri ve denge ilişkileri Şekil 74.8 de gösterilmiştir. Veziküler amin pompası, daha düşük afiniteli ve daha az hızlı bir şekilde, indirekt etkili sempatomimetik aminleri de sitoplazmadan vezikül içine aktarabilir.

Salıverilme: Sinirsel stimülasyona bağlı salıverilme parsiyel ekzositoz suretiyle basitçe aşağıdaki şekilde olmaktadır. Sinir ucunun depolarizasyonu, voltaja– bağımlı **N tipi Ca^{2+} kanallarını** açarak ekstraselüler Ca^{2+} iyonlarının sitoplazma içine girmesine neden olur. Ca^{2+}, salıverilmeden sorumlu tetikleyici iyondur; ancak, sinir ucunun depolarizasyonu Na^{+} kanallarının açılmasına bağlı bir olaydır. Sinir ucuna Ca^{2+} girmesi sonucu aktif noktalarda Ca^{2+} konsantrasyonunun hızla ve geçici bir süre artması, tıpkı kolinerjik uçlardaki olaylar kaskadma benzeyen olaylar dizisine yol açar. Bu olaylar dizisine katkıda bulunan ve çoğu fosforile edilen vezikül membranı ve sitoplazma membranı proteinleri ile diğer proteinler, kolinerjik uçlardan asetilkolin salıverilmesine katkıda bulunan proteinlerin büyük kısmı itibariyle aynıdır (Şekil 70.5). Diğer nörotransmiterlerin salıverilmesi olayının da Ca^{2+}'un yaptığı tetiklemenin ardından genelde, aynı moleküllerin, aynı hiyerarşiye göre etkileşmesine bağlı olduğu bulunmuştur. Sonuçta sitoplazmik membran ve vezikül membranı bağlanma noktasında eritilir (**füzyon**). Böylece açılan delikten, vezikül içeriği kavşak aralığına atılır. Bu olaydan sonra içi boşalan vezikül membranı sitoplazmik membrandan ayrılır, sitoplazma içine geri döner ve delik kapanır. Boşalmış vezikül içine biyosentezle yeniden noradrenalin doldurulur. Görüldüğü üzere sinirsel uyarım sırasında salıverilen noradrenalin, sitoplazmaya temas etmediğinden oradaki mitokondrilerde yerleşmiş bulunan **MAO enzimi**nin yıkıcı etkisine maruz kalmamakta ve böylece salıverilme ekonomik bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Depolarizasyon sonucu adrenerjik sinir uçlarına Ca^{2+} girişi, tıpkı kolinerjik uçlarda olduğu gibi, omega– konotoksine duyarlı özel N–tipi kalsiyum kanalları aracılığı ile olur; bu kanallar, L tipi kalsiyum kanallarını bloke eden nifedipin ve diğer dihidropiridinler tarafından bloke edilemezler.

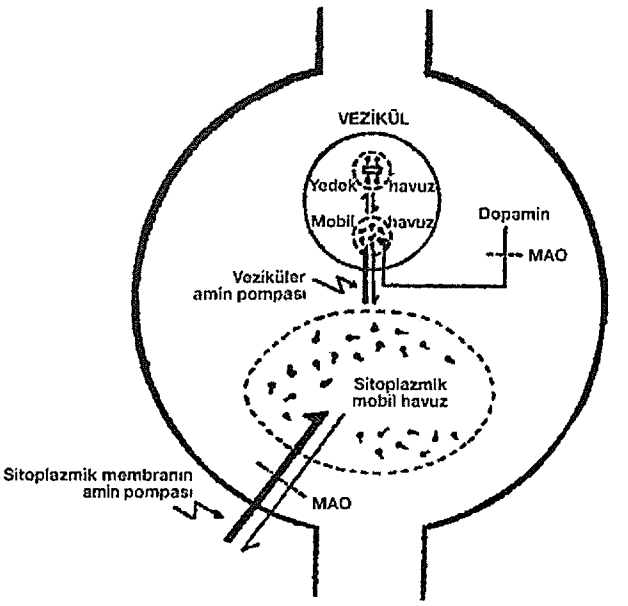
Kalp, dalak ve diğer bazı yerlerin damar yataklarındaki ve vas deferens'teki adrenerjik sinir uçlarından sinir stimülasyonu sonucu **ko–transmiter** olarak **nöropeptid Y (NPY)** salıverildiği gösterilmiştir. NPY salıverilmesi daha ziyade stimulus frekansı yükseltildiğinde belirginleşir..

Sinirsel stimülasyona bağlı noradrenalin salıverilmesinin sinir ucu membranındaki (presinaptik) reseptörler aracılığı ile modülasyonu : Dokuları ^{3}H–noradrenalin'le inkübe etmek ve böylece adrenerjik sinir uçlarındaki noradrenalin depolarını işaretlemek suretiyle, sinir ucunun depolarizasyonu sırasında işaretli noradrenalin salıverilişinin hızı üzerine çeşitli maddelerin etkisi kolayca incelenebilir. Bu tür incelemelerde noradrenalinin kendisinin, çeşitli nöromediyatörlerin ve hormonların, sinir stimülasyonu sırasında salıverilen noradrenalin miktarını azalttıkları veya çoğalttıkları bulunmuştur.

Adrenerjik sinir uçlarında bulunan otoreseptörler α_2– ve β_2– tipidir. Adrenerjik sinir ucundan salıverilen noradrenalin, bu reseptörler aracılığı ile kendi salıverilmesinin modülasyonunu (otomodülasyon) yapar. Şöyle ki presinaptik α_2– adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu, salıverilmenin inhibisyonuna, β_2–reseptörlerin aktive edilmesi ise salıverilmenin artmasına neden olur.

Adrenerjik sinir uçlarında bulunan **muskarinik reseptörlerin** kavşak bölgesindeki kolinerjik sinir uçlarından salıverilen asetilkolin ile veya dışarıdan verilen kolinerjik ilaçlar ile aktivasyonu, noradrenalin salıverilmesini inhibe eder. Adrenerjik uçlardan salıverilen noradrenalin de yanıbaşında kolinerjik uçlar varsa onlardan asetilkolin salıverilmesini azaltır (söyleşme olayı, "cross–talk"). Adrenerjik sinir ucu membranı üzerinde bazı dokularda nikotinik tipteki kolinerjik reseptörler de bulunur ve asetilkolin bunlar aracılığı ile noradrenalinin salıverilmesini artırabilir.

Adrenerjik sinir uçlarındaki **dopamin reseptörlerinin** dopamin veya diğer dopaminerjik agonist ilaçlarla aktivasyonunun, kalp–damar sisteminde sempatik tonusu düşürdüğü gösterilmiştir.



Şekil 70.8 Adrenerjik sinir ucunda üç noradrenalin havuzunun ve ilişkilerinin şematik gösterilişi, Vezikül içindeki yedek havuzda noradrenalin ATP ile 4: 1 oranında bağlanmıştır.

TABLO 70.3

Otonom sinir sisteminin adrenerjik ve kolinerjik kavşaklarında sinir uçlarında yerleşmiş olan ve elektriksel stimülasyona bağlı nörotransmiter salıverilmesini modüle eden presinaptik reseptörler ile onları etkileyen endojen maddeler

Kavşak (nörotransmiter)	Presinaptik otoreseptör	Presinaptik heteroreseptörler	
	İnhibitör	**İnhibitör**	**Fasilitatör**
Adrenerjik (noradrenalin)	α_2-adrenerjik	Dopamin(DA_2) Asetilkolin (M_2 muskarinik[2]) Adenozin(A_1) Prostaglandin E_1,E_2 Opioid(mü ve kappa) Histamin (H_3) Serotonin (5-HT_1-benzeri) GABA Kanabinoid CB_1 İmidazolin	Adrenalin[1](β_2) Asetilkolin (nikotinik) Anjiotensin II Prostaglandin $F_{2\alpha}$
Kolinerjik (asetilkolin)	M_2-muskarinik[2]	α_2-adrenerjik[3] β_2-adrenerjik Dopamin Adenozin(A_1) GABA Serotonin (5-HT_1- benzeri) Opioid(mü)	Asetilkolin (nikotinik)

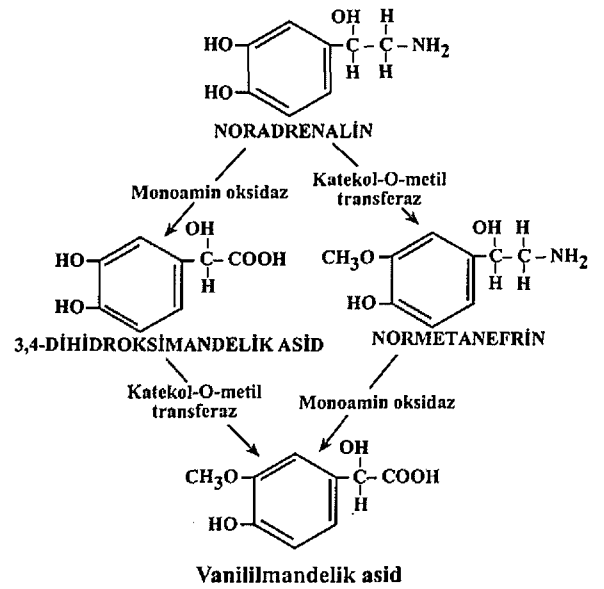
1. Adrenerjik sinir uçlarındaki fasilitatör otoreseptörler esas olarak β_2'dir. Ayrıca düz kasların β_2 reseptörlerinin stimülasyonu lokal anjiotensin II oluşumunu artırmak suretiyle indirekt fasilitasyon yapabilir.
2. Bazı yerlerdeki kolinerjik ve adrenerjik uçlarda M_1 ve M_3 reseptörler bulunur.
3. Sıçan atriyumlarındaki kolinerjik uçlarda α_1-reseptörler vardır.

Efektör hücreler tarafından salıverilen bazı maddeler (prostaglandinler ve purin bileşikleri gibi) sinir ucunda kendilerine uyan reseptörleri uyarmak suretiyle sinir uçlarından noradrenalin ve asetilkolin salıverilmesinin **kavşak–aşırı (transjunctional)** modülasyonunda rol oynayabilirler. Diğer presinaptik reseptörlerin türleri ve adrenerjik sinir ucundan nörotransmiter salıverilmesi üzerindeki etki yönleri Tablo 70.3'te gösterilmiştir. Bunların çoğunun fizyolojik anlam ve önemi aydınlatılmamıştır. Bu tabloda gösterilen ve otoreseptörler dışında kalan presinaptik reseptörlere, ortak bir adla **heteroreseptörler** adı verilir.

Salıverilen noradrenalin'in eliminasyonu

Noradrenalin geri-alımı (re-uptake'i): Kavşak aralığına salıverilen noradrenalin'in eliminasyonunda ve böylece etkisinin sona erdirilmesinde en önemli mekanizma noradrenerjik **sinir ucu tarafından geri alınmasıdır (geri-alım, uptake olayı).** Bu olayı **sitoplazma membranında yerleşmiş olan noradrenalin (norepinephrine) transportörü NET/NAT** yapar. Salıverilen noradrenalin'in %75–80'inin bu mekanizma ile kavşak aralığından hızlı bir şekilde uzaklaştırıldığı hesaplanmıştır. NET, substratı olan doğal katekolaminler arasında en fazla dopamine (DA) afinite gösterir; afinite sırası şu şekildedir: DA > noradrenalin > adrenalin. Düz kaslar, diğer efektör hücreler ve ayrıca bağ dokusu hücreleri tarafından da noradrenalin uptake'i yapılır. Farklı mekanizmalarla olan bu iki geri-alım olayını ayırmak için adrenerjik sinir ucu tarafından yapılana **uptake$_1$ (nöronal uptake veya re-uptake)** ve diğer hücreler tarafından yapılana **uptake (ekstranöronal veya non-nöronal geri-alım/uptake)** adı verilir. Ekstranöronal geri-alım meydana geldiği dokunun yerine ve türüne göre her biri anı zamanda organik katyon transportörü (OKT/OCT) olan **üç transportör** veya diğer adıyla **katekolamin pompası** tarafından yapılır: bunlar OKT_1, OKT_2 ve OKT_3'dür; sonuncuya ENT (OCT_3) adı da verilir, burada ENT kod adı ekstranöronal transportör'den gelir. Bunların doğal substratı olan katekolaminlere afiniteleri ve onları geri-alma (transport) hızları farklıdır. **OKT_2** esas olarak bir dopamin transportörüdür, fakat nöronal dopamin transportöründen (DAT'tan) farklıdır; en yüksek afiniteyi dopamine karşı gösterir. Böbreklerde proksimal ve distal tübüllerde ve beyinde dopaminerjik sinir uçlarından zengin bölgelerin glia hücrelerinde bulunur. **OKT_3** damar endotel hücreleri, kalp kası, karaciğer hücreleri plasenta, böbrek, retina ve beyinde glia hücrelerinde bulunur, en yüksek afiniteyi adrenalize karşı gösterir. **OKT_1** karaciğer hücreleri ve barsak epitel hücrelerinde bulunur. Noradrenaline karşı afinitesi düşüktür. Adıgeçen üç trasportörün ortak bir özellikleri kortikosteron tarafından inhibe edilmeleridir. Ekstranöronal (nöron-dışı hücrelere) uptake, aynı zamanda bir organik katyon transportörü olan OCT_3 tarafından yapılır. Bu transportör, ekstranöronal çalışması nedeniyle ENT (OCT_3) kod adıyla adlandırılır. Katekolaminlere afinite sırası: adrenalin > noradrenali > DA şeklindedir.

Nöronal geri-alım (re–uptake), bir **aktif transport olayıdır**; Taşınma hızı, Michaelis– Menten kinetiğine



Şekil 70.9. Noradrenalin biyotransformasyonunun basitleştirilmiş ana yolakları (noradrenalin, adrenalin ve dopamin'in ayrıntılı biyotransformasyon yolakları için bu kitabın 1. Baskı 2. Cildinde s. 1065'e bakınız).

uyar. Uptake olayı doyurulabilir ve metabolik inhibitörler ve anoksi tarafından inhibe edilir. Transportör, noradrenalin için yüksek bir afinite gösterir ve stereospesifiktir. Memelilerde taşıyıcının adrenalin'e karşı afinitesi, noradrenalin'e karşı olanın yarısı kadardır. Nöronal uptake olayı **kokain, fenoksibenzamin ve trisiklik antidepresanlar** (özellikle desipramin) tarafından selektif bir şekilde **inhibe edilir.** Taşıyıcıya karşı afinitesi zayıf olan ilaçlar (tiramin ve metaraminol gibi) veya çok zayıf olan ilaçlar (amfetamin gibi) tarafından ise, **substrat kompetisyonu sonucu,** inhibe edilir. Uvabain gibi membranda sodyum pompasını (Na^+, K^+'ye–bağımlı ATPaz'ı) inhibe eden ilaçlar amin pompasını da inhibe ederler; uvabain, ayrıca noradrenalin'in dışarı sızmasını artırır. Noradrenalin uptake'ini inhibe eden metaraminol, tiramin ve amfetamin gibi indirekt etkili sempatomimetik ilaçlar sadece adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıvermek suretiyle değil, fakat ayrıca salıverdikleri noradrenalin'in geri alınmasını kısmen inhibe etmek suretiyle de kendilerine özgü sempatomimetik etkileri oluştururlar. Periferde adrenerjik sinir uçlarından başka adrenal medullada kromafin hücre membranında da NET transportörü bulunur ve dopamin, noradrenalin ve dopamin ekstraselüler sıvıdan kromafin hücre içine geri alır. Kokain bu geri alımın güçlü bir inhibitörüdür.

Adrenerjik sinir uçlarındaki **veziküllerin membranında olan geri-alım (uptake)** olayı bir aktif transport olayı olmakla beraber nöronal uptake'den farklıdır. Veziküler uptake Mg^{2+}'a–bağımlı ATPaz enzimi olan veziküler monoamin uptake transportörü olan $VMAT_2$ tarafından yapılır. Bu transportör noradrenalinden başka, dopamin, adrealin ve serotonin gibi bir çok monoamin'in vezikül içine uptake'ini ve orada depolanmasını gerçekleştirir. Bu olay rezerpin, tetrabenazin ve prenilamin gibi ilaçlar tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir. Rezerpin esas olarak geri-dönüşsüz bir inhibitördür. Sayılan ilaçların nöronal uptake üzerinde inhibitör etkileri yoktur.

Ekstranöronal uptake ($uptake_2$)'nin gerçek bir aktif transport olayı olmaktan ziyade bir çeşit **kolaylaştırılmış difüzyon** olayı olması olasıdır. Noradrenalin'e karşı afinitesi nöronal uptake olayına göre çok düşüktür; fakat kapasitesi (V_{maks}) bakımından ondan çok daha yüksek değer gösterir. **Substrat spesifikliği** açısından da bu iki uptake olayı arasında fark vardır. Şöyle ki ekstranöronal uptake'in adrenalin ve izoproterenol'a afinitesi, noradrenaline karşı olduğundan daha fazladır. Halbuki nöronal uptake için bunun tersi geçerlidir. Ekstranöronal uptake, stereokimyasal spesifiklik göstermez. Glukokortikoid ve estrojen etkinlik gösteren bazı steroid hormonlar veya ilaçlar ile fenoksibenzamin ve metanefrin, ekstranöronal uptake'i inhibe ederler. Bu nedenle glukokortikoid içeren cilt pomadları, sürüldükleri yerde vazokonstriksiyon yapabilirler. Mineralokortikoidler ekstranöronral uptake'i daha zayıf bir şekilde bloke ederler. Bu tür uptake'in sinir ucundan salıverilen noradrenalin'in eliminasyonuna katkısı geniş aralıklı kavşaklarda fazlalaşır.

Dopaminerjik sinir uçlarında dopamin'i içeri pompalayan bir dopamin uptake'i mekanizması vardır. Bu mekanizma SSS' deki dopaminerjik sinir uçlarında ve sinaptozomlarda etraflı bir şekilde incelenmiştir. Akson ucu membranındaki dopamin (DA) pompası (dopamin DAT) transportörü, molekülü, noradrenalininkinden yapıca farklıdır. DAT'ın katekolamin substratlara karşı afinitesi şöyledir: DA > noradrenalin > adrenalin.

Enzimatik yıkılma: Noradrenalin'in sinapslar düzeyinde yıkılması **başlıca iki enzim** tarafından yapılır: **monoamin oksidaz (MAO) ve katekol–O– metil transferaz (KOMT).** Bunlardan ilki, noradrenalin'in esas olarak adrenerjik sinir ucundaki yıkılmasından, ikincisi ise efektör hücrelerdeki ve ekstraselüler sıvıdaki yıkılmasından (bu arada adrenal medulladan salgılanan veya dışardan ilaç olarak verilen katekolaminlerin yıkılmasından) sorumludur.

Monoamin oksidaz adrenerjik sinir ucunda, mitokondriler içinde bulunur ve sitoplazma içindeki serbest noradrenalin'i oksidatif deaminasyona uğratır. Bu enzimin etkisi altında, noradrenalin'den aminsiz bir aldehid türevi (DOPGAL) oluşur ve bu ara ürün stabil değildir. Ya aldehid dehidrojenaz enzimi tarafından kendine uyan asid metabolite (3,4– dihidroksimandelik aside yani DOMA'ya) dönüştürülür veya bir aldehid redüktaz enzimi tarafından kendine uyan alkol metabolite (3,4– dihidroksifenilglikol, DOPG'e) dönüştürülür. DOMA, ve DOPG, KOMT tarafından metillenerek kısmen, aşağıda sözü edilen VMA ve MOPG maddelerine çevrilir.

KOMT enzimi noradrenalini, benzen halkası üzerindeki 3–OH grubundan metiller ve böylece 3– metoksi tü-

revi olan **normetanefrin**'e dönüştürür. Kanda dolaşan noradrenalin ve adrenalin'in inaktivasyonu esas olarak bu enzim tarafından yapılır. Normetanefrin monoamin oksidaz enziminin etkisine maruz kalır ve kendine uyan aldehid metabolite dönüştürülür. Bu metabolit de, yukarıda sözü edilen noradrenalin'den oluşan aldehid metabolit gibi, ya asid türevine oksidlenir ve sonuçta **vanililmandelik asid (VMA)** oluşur ya da alkol türevine indirgenir ve sonuçta 3– metoksi 4– hidroksifenilglikol (MOPG veya MHPG) oluşur.

MAO veya KOMT inhibitörü ilaçlar adrenerjik uçlardan salıverilen noradrenalinin etkinliğini pek artırmadıkları halde, adrenal medulladan salgılanan veya ilaç olarak verilen dolaşan kandaki katekolaminlerin etkinliğini fazla artırırlar.

Yukarıda sayılan metabolitlerin hepsinde bir veya iki fenolik hidroksil grubu serbest durumdadır. Bu metabolitler, vücutta bütün fenolik bileşikler gibi karaciğer hücrelerinde kısmen konjüge edilerek, **glüküronat veya eterik sülfat türevlerine** dönüştürülürler; idrarda o şekilde çıkarlar.

Adrenal medulladan noradrenalin'le birlikte salıverilen **adrenalin'in biyotransformasyonu** da yukarıda noradrenalin için söylenilene benzer bir şekilde ve aynı enzimler tarafından yapılır. MAO tarafından yapılan oksidatif deaminasyonla amin grubu ortadan kalktığı için bu iki maddeden aynı metabolit (yukarıda sözül edilen aminsiz aldehid türevi) oluşur. Adrenal bezden dolaşıma salıverilen adrenalin ve noradrenalin'in biyotransformasyonunda, **damar çeperinde**ki endotel hücrelerinde yerleşmesi nedeniyle akciğer, karaciğer, barsak çeperi ve böbrek gibi yerlerde bol miktarda bulunan **KOMT**, MAO'ya göre daha önemli rol oynar. KOMT, adrenalin'i metanefrin'e çevirir ve bu metabolit kısmen MAO'nun etkisine maruz kalır, sonuçta adrenalinden de son ürün olarak VMA ve MOPG oluşur. Noradrenalin'in biyotransformasyonu ile ilgili başlıca olaylar ve metabolitler Şekil 74.9'da gösterilmiştir. Noradrenalinin ve adrenalin'in metabolitleri böbreklerden idrarla atılırlar. İdrar içinde az miktarda, serbest veya konjüge noradrenalin ve adrenalin de bulunur.

Bu iki katekolamin'in metabolizma kalıbı memeli türleri arasında bazı farklar gösterir. İnsanda noradrenalin ve adrenalin'den **en fazla oluşan metabolit VMA**'dır; MOPG ikinci sırada yer alır (bkz. 7. Baskı 3. Cilt s. 2131). Vücutta sempatoadrenal etkinliğin uzun süreli artması veya feokromositoma (adrenal medulla tümörü) gibi durumlarda, sayılan metabolitlerin idrarla atılan miktarı artar. Bu gibi durumlarda 24 saatlik idrar toplanarak VMA miktarının ölçülmesi, yerleşmiş bir inceleme yöntemidir.

Dopaminerjik sinir ucundan salıverilen **dopamin** veya adrenerjik sinir ucundan dışarı kaçan ya da veziküllere alınmayıp sitoplazmada kalan, noradrenalin öncülü (prekürsörü) dopamin'in büyük kısmı MAO enzimi tarafından **dihidroksifenilasetik aside** (DOPAC'a) dönüştürülür. Bu metabolitin insanda büyük kısmı, sıçanlarda ise az bir kısmı KOMT tarafından metillenir ve **homovanilik asid'e (3– metoksi–4– hidroksifenilasetik asid'e)** dönüştürülür.

Adrenerjik reseptörler (Adrenoseptörler)

Adrenerjik reseptörler, benzeri bazı reseptör türleri (dopaminerjik, muskarinik ve serotonerjik reseptörler) gibi **7 transmembranal segmentli** (bkz. Şekil 70.3) **ve G proteini ile kenetlenen reseptör superfamilyas**ına girerler. Molekül ağırlıkları 408 kD (β_3'ler) ile 560 kD (α_{1D}'ler) arasında değişir. Reseptörün doğal ligandı olan adrenalin ve noradrenalin molekülleri, üçüncü ve beşinci transmembranal segmentlere bağlanırlar. G proteini ise sitoplazma içine taşan üçüncü kangala bağlanır.

Adrenerjik reseptörlerin **iki ana tipi*** vardır; bunlar α ve β reseptörler (α ve β adrenoseptörler) diye adlandırılır. Bu ayırım reseptör türünün çeşitli adrenerjik agonist ve antagonistlere olan afinitesinin derecesine göre yapılır.

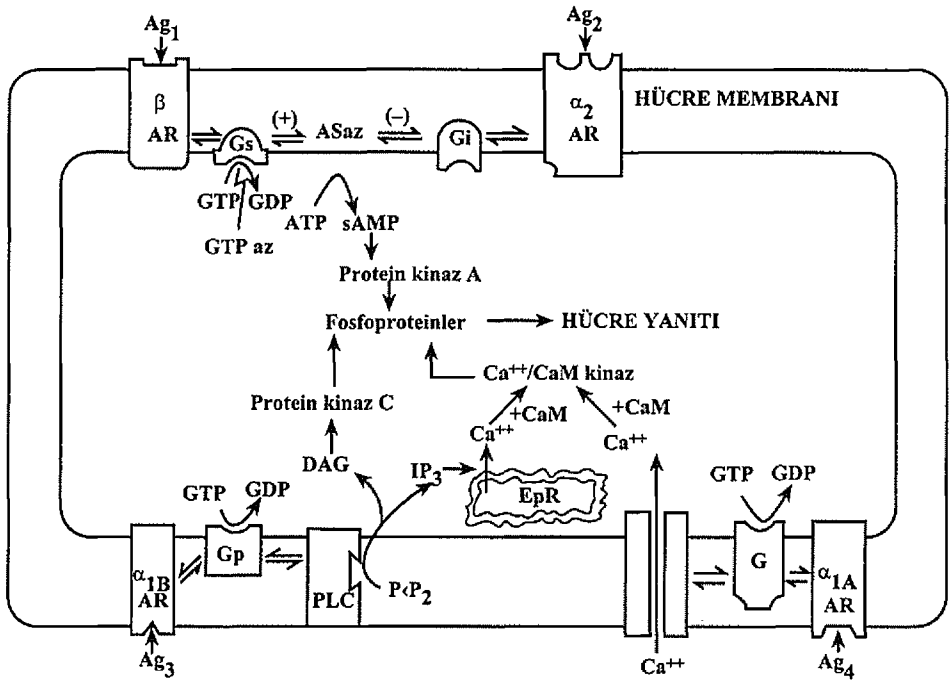
Reseptör genini **klonlama deneyleri** ile, α ve β adrenerjik reseptörlerin, klasik fonksiyonel farmakoloji yöntemleri veya radyoligand bağlama yöntemleri ile bulunan alt–tiplerinden daha fazla sayıda alt–tiplerinin bulunduğu saptanmıştır. Gen klonlama yaklaşımı ile α_1 reseptörlerin üç alt–tipinin (α_{1A}, α_{1B}, ve α_{1D} alt–tipleri) varlığı gösterilmiştir. Bunların amino asid rezidü sayısı 466 ile 560 arasındadır (Bylund, 1992). α_2 adrenerjik reseptörlerin de α_{2A}, α_{2B} ve α_{2C} olmak üzere üç alt–tipinin varlığı gen klonlama yaklaşımı ile gösterilmiştir; bunların amino asid rezidü sayısı 450 ile 461 arasındadır. Beta reseptörlerin gen klonlama ile idantifiye edilen β_1, β_2, ve β_3 türlerinin amino asid rezidü sayısı sırasıyla 477, 413 ve 408'dir.

Kitabın genel amacı dikkate alınarak aşağıda alfa ve beta adrenoseptörlerin alt–tipleri moleküler biyoloji yöntemleri ile saptanan özellikleri bakımından değil, klasik fonksiyonel farmakoloji yöntemleri ile belirlenen özellikleri bakımından ele alınmıştır.

Beta– ve alfa– adrenerjik reseptörlerin alt–tipleri: 1967 yılında Lands ve diğer araştırıcılar, Ahlquist (1948) tarafından kullanılan yaklaşıma dayanan benzer bir yöntemle β–adrenerjik reseptörlerin iki farklı alt–tipinin olduğunu gösteren sonuçlar elde etmişler ve bunlara dayanarak β adrenejik reseptörleri, β_1 ve β_2 diye adlandırılan iki alt–tipe ayırmışlardır. β_1 **reseptörler** aracılığı ile oluşan etkiler (örneğin kalbi hızlandırma ve kasılma gücünü artırma, yağ dokusunda lipolizi artırma gibi) yönünden katekolaminlerin **etki güçlerinin büyüklük sırası** aşağıdaki sıralamaya uyar: izoproterenol > adrenalin ≥ noradrenalin. β_1 reseptörler üzerinde adrenalin, izoproterenol'dan yaklaşık 3–4 kez zayıf etkilidir; fakat noradrenalin ile yaklaşık olarak eşit güçtedir. β_1 reseptörlerin **selektif agonistleri** ksa-

* Yeni bazı kaynaklar, alfa reseptörlerin iki alt-tipi arasındaki fonksiyonel ve transdükleme ile ilgili belirgin farklar nedeniyle onları ana tip olarak kabul ederler; böylece α_1, α_2 ve β olmak üzere **üç adrenerjik reseptör ana (majör) tipi**nden söz ederler.

Şekil 70.10. Efektör hücre membranında alfa- ve beta-adrenoseptörlerin alt-tipleri ile ilişkili transmembranal transdükleme sistemlerinin başlıcaları ve sitoplazma içinde hücre yanıtına yol açan temel olayların akış şeması. Reseptör alt-tipleri başka transdükleme mekanizmaları ile de ilişkili olabilirler; onlar şekilde gösterilmemiştir. Sağda alt köşede Ca^{2+} kanalı ile kenetlenme gösterilmiştir; aracı G proteininin özelliği tam olarak bilinmemekle beraber Gs olduğu sanılmaktadır. Ag: agonist molekülleri. AR: adrenerjik reseptör (adrenoseptör) molekülü, ASaz: adenilil siklaz (adenilat siklaz) molekülü, CaM: kalmodulin, DAG diasilgliserol. G: GTP'ye bağımlı düzenleyici protein molekülleri. EpR: endoplazmik retikulum. İP3: inozitol 1,4,5-trifosfat. PİP2: fosfatidilinozitol 4,5- bifosfat (fosfoinozitid). PLC: fosfolipaz C (fosfoinozitidaz). α reseptör aktivasyonu, PLC'ye ilave olarak fosfolipaz D'nin aktivasyonuna neden olur; böylece DAG ve ayrıca İP3 (inozitol trifosfat) dışında kalan çeşitli inozitol polifosfatların oluşumuna da yol açar.



moterol ve denopamin'dir. **Selektif β_1 antagonistleri** ise bisoprolol, praktolol, atenolol, betaksolol ve deneysel bir ilaç olan CGP 20712 A'dır.

β_2 reseptörler üzerinden oluşan etkilerde (bronş, damar, uterus, barsak ve diğer yerlerdeki düz kasların gevşetilmesi gibi), agonistlerin etki güçlerinin büyüklük sırası aşağıdaki şekildedir: izoproterenol > adrenalin >> noradrenalin. Yeni beta–blokör ilaçlarla yapılan incelemelerde bulunan etki gücü sırası β_2 reseptörler için aşağıdaki şekildedir: salbutamol > izoproterenol > prenalterol. Prokaterol bu reseptörler üzerinde en selektif agonisttir. Diğer selektif agonistler, salbutamol, terbutalin, pirbuterol, salmeterol ve formoterol'dur. β_2 reseptörlerin selektif antagonistleri ise α–metilpropranolol, ICI 118551 ve butoksamin (metoksamin'in N–butil türevi) dir.

Son zamanlarda klasik farmakolojik yöntemlerle fonksiyonel rolleri belirlenen β_3 **alt–tipi reseptörlerin** varlığı sıçan yağ dokusunda ve kolonunda ve kobay ileumunda ve β_4 **alt–tipi reseptörlerin varlığı** kalpte myokard ve sinoatriyal düğümde gösterilmiştir. β_3 reseptörler aracılığı ile meydan getirilen olaylarda (lipoliz, oksijen tüketiminin yani bazal metabolizmanın ve çizgili kasta glikojen sentezinin artması ile ileum ve kolonun gevşemesi gibi) noradrenalin; izoproterenol kadar etkili ve adrenaline göre daha güçlü bir agonisttir. Adenilil siklazı genellikle stimüle ederler; ancak kalpte bunun tersi olur ve inhibisyona aracılık ederler. β_3 reseptörler üzerinde, katekolaminlerin etki güçlerinin büyüklük sırası aşağıdaki gibidir: noradrenalin = izoproterenol > adrenalin. BRL 37344 kodlu bileşik bu reseptörlerin selektif agonistidir. Selektif bir antagonistleri bupranolol'dur. Diğer alt–tiplerin selektif antagonistleri ve klasik beta–blokörler bu reseptörlere düşük afinite gösterirler. β_4 reseptörler adenilil siklazı stimüle ederek kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etkiye aracılık eder. Kalp dışında, kolonda ve adipositlerde bulundukları sanılmaktadır.

Beta–reseptörlerden sonra **alfa–reseptörlerin de iki alt–tipinin** bulunduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. α–reseptörlerin alt–tiplere ayrılmasında daha önce belirtilen sınıflandırmada olduğu gibi, bu reseptörleri etkileyen belirli ilaçların güçlerinin büyüklük sırası esas alınmaktadır. Buna göre α_1 reseptörler, adrenerjik agonistlerden fenilefrin, metoksamin ve sirazoline yüksek afinite gösterirler ve bu agonistler tarafından selektif olarak aktive edilirler. α_2 reseptörler ise klonidin, p–aminoklonidin, α–metilnoradrenalin ve özellikle UK 14304, gunabenz, oksimetazolin ve ksilazin gibi agonistlere yüksek afinite gösteren ve bunlar tarafından selektif olarak aktive edilen reseptörlerdir. Adrenalin ve noradrenalin, bu iki tür reseptör alt–tipi üzerinde yaklaşık olarak eşit etkinlik gösterir. Prazosin, doksazosin ve benzerleri α_1 reseptörlerin selektif antagonistleridir; idazoksan, rovolsin, atipamezol ve bir dereceye kadar yohimbin α_2 reseptörlerin ortak selektif antagonistleridir. Fenoksibenzamin, prazosin'e oranla daha düşük derecede olsa bile, α_1 reseptörleri, α_2 reseptörlere oranla daha güçlü bir şekilde bloke eder. Fentolamin, tolazolin ve dihidroergokriptin gibi blokör ilaçların α_1 ve α_2 reseptörler üzerindeki etki güçleri arasında fazla bir fark yoktur (selektif– olmayan antagonistler).

α_1 reseptörlerin alt–tiplerinin çeşitli agonist ve antagonistlere duyarlığı farklılık gösterir. Adrenalin ve norad-

TABLO 70.5
Beta-Adrenerjik reseptörlerin alt-tiplerinin ilişkili oldukları transmembranal sinyal trasdükleme mekanizmaları

Reseptör alt-tipi	Aracı G proteini	Efektör makro molekül ve temel olay	Temel etki
β_1	$G\alpha_5$	- Adenilil siklaz aktivasyonu (sAMP oluşması ve protin kinaz A aktivasyonu) - L tipi Ca^{2+} kanal aktivasyonu	Kalpteki egemen β-reseptör alt-tipi (+ inotrop ve + kronotrop etkiler)
β_2	$G\alpha_5$	Adenilil siklaz aktivasyonu (sAMP oluşması ve protin kinaz A aktivasyonu)	Düz kas gevşemesinde (damarlar ve bronşlar da) egemen β-reseptör alt-tipi
β_3	$G\alpha_5$	Adenilil siklaz aktivasyonu (sAMP oluşumu ve PKA aktivasyonu)	İskelet kası hipertrofisi metabolik etkilerin oluşumunda (karaciğer hücresi, çizgili kas hücresi ve yağ hücresi) egemen

renaline duyarlık genellikle eşit derecededir; ancak bazı dokularda noradrenaline duyarlık biraz daha fazla olabilir.

α_2 reseptörlerin alt-tipleri arasında da ilaçlara duyarlık farkı sözkonusudur. Bu alt-tipler üzerinde adrenalin ve noradrenalin ya eşit etkinlik veya bazı dokularda adrenalin, noradrenalinden daha fazla etkinlik gösterir.

Radyoligand bağlama yöntemi ile yapılan incelemeler, farmakolojik yöntemlerle elde edilen sonuçları ve sınıflandırmaları esas olarak doğrulamış ve ayrıca bu konuda geniş bir ufuk açmıştır. Bu yeni yöntem sayesinde dokularda varolan adrenerjik reseptörleri ve alt-tiplerini kantitatif yönden değerlendirmek mümkün olmuştur. Böylece sıçan kalbinde tüm beta reseptörlerin %85–100'ünün, kurbağa kalbinde ise ancak %15–25'inin, β_1 alt-tipinde olduğu, insan akciğerinde ise beta-reseptörlerin %70'inin β_2 alt-tipinde olduğu saptanmıştır. Adı geçen yapılarda beta-reseptörlerin geri kalan kısmı diğer alt-tiptedir. Alfa reseptörlerle ilgili incelemelerde ise tavşan uterusundaki alfa reseptörlerin tümünün değil, ancak %62'sinin α_2 alt-tipinde olduğu ve insan trombositlerindeki alfa-reseptörlerin tümünün α_2 alt-tipinde oldukları bulunmuştur. Sözkonusu yöntemle çeşitli reseptörlerin belirli ilaçlara karşı, afinitelerinin dakik bir şekilde ölçülmesi mümkün olmuştur.

Postsinaptik α_1 ve α_2 reseptörler arasında bulunan fonksiyonel farklar: Bu iki reseptör türü arasındaki fonksiyonel farklar Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde açıklanmıştır (bkz. s. 2137).

Adrenoseptörlerle ilgili sinyal transdükleme mekanizmaları

Hücrelerin membranı üzerinde yer alan adrenerjik reseptörler aktive edildikleri zaman aynı şekilde yerleşim gösteren kolinerjik reseptörler gibi, yanı başlarında bulunan belirli enzimler ile veya iyon kanalları ile kenetlenebilirler. Aktive edilen reseptörle enzim veya iyon kanalının etkileşmesinden sonraki basamakları oluşturan ve biyolojik yanıt (kasılma ve gevşeme gibi) ile sonuçlanan diğer post-reseptör olayların ne olduğu kısmen aydınlatılmıştır.

Beta-adrenejik reseptörlerle ilgili olaylar: Membrandaki beta-adrenoseptör molekülü; myokard, düz kas, karaciğer ve incelenen diğer birçok hücre türünde membrandaki adenilil siklaz ile kenetlenir. Kenetlenmede stimülatör düzenleyici-protein (G_s) aracılık eder; böylece adenilil siklaz stimüle edilerek sAMP üzerinden bir dizi fosforilasyon reaksiyonu başlatılır (bkz. 76. Konu, Şekil 76.8) Ancak β_2 ve β_3 alt-tipleri bazı yerlerde adenilil siklazla G_i veya G_o üzerinden kenetlendiği için bu olay enzimin inhibisyonuna yol açar.

Myokard hücre membranında beta-reseptörlerin aktivasyonu sonucu protein kinaz A'nın aktivasyonu aynı zamanda membrandaki voltaja-bağımlı Ca^{2+} kanalı proteininin fosforilasyonuna neden olur; bu durumda kanalın açık kalma süresi uzar ve hücre içine Ca^{2+}'un girişi fasilite edilir. Beta-reseptör aktivasyonunun sözkonusu etkisi yavaş gelişen bir etkidir. Benzer değişmelerin, hücrenin depolarizasyonuna katkıda bulunan Na^+ kanalı proteininde de oluşması olasıdır. Böylece kardiyak beta-agonistlerin aktivasyonu myokarda hücrelerinin depolarizasyonunu ve kasılmasını indirekt olarak artırabilirler.

Beta-adrenerjik reseptörler **desensitizasyona elverişli** reseptörlerdir.Bunların agonistlerle temasta kaldıktan kısa bir süre sonra desensitize edilmesinde reseptör proteininin G proteini ile etkileşen segmentinin β-adrenerjik reseptör kinaz ve protein kinaz A tarafından fosforile edilmesi rol oynar (bkz. 10. Konu). İlk enzimin etkisini β-arrestin adlı bir faktörün fasilite ettiği bulunmuştur.

Alfa-adrenerjik reseptörlerle ilgili başlıca olaylar: Alfa-reseptörlerin noradrenalin ve diğer alfa-mimetik agonistler tarafından aktivasyonu, Tablo 70.5'te gösterilen temel transmembranal transdükleme mekanizmaları aracılığı ile biyolojik etki oluşmasına yol açar.

Bazı damar yataklarında, adrenerjik agonistler, damar endotel hücrelerinin α_2- adrenoseptörlerini aktive ederek nitrik oksid (bkz. 89. Konu) sentezinin artmasına ve salı-

TABLO 70.6
Alfa-Adrenerjik reseptörlerin alt-tiplerinin ilişkili oldukları başlıca transmembranal sinyal trasdükleme mekanizmaları

Reseptör alt-tipi	A/NA[1] duyarlığı	Aracı G proteini	Efektör makromolekül ve temel olay	Temel etki
α_1	α_{1A}'de: NA≥A α_{1B} ve α_{1D}'de: A=NA	$G_{q/11}$	Fosfoinozitidaz ($PİP_2$'nin hidrolizi ve $İP_3$ ve DAG oluşumu sonucu intraselüler Ca^{2+} düzeyinin ve protein fosforilasyonunun artması; fosfolipaz A_2'yi de stimüle eder; sonuçta eikozanoid salıverilmesini artırır.	Eksitasyon (düz kasların kasılması, damarlarda ve jenitoüriner kanalda olduğu olduğu gibi) olayında rol oynayan egemen reseptörlerdir.
		$G_{i/o}$	Voltaja–bağımlı kalsiyum kanalları (hücreye Ca^{2+} girişinin artırılması)	Eksitasyon (düz kasların kasılması)
		G_k	Ca^{2+}'ya–bağımlı K+ kanallarının aktivasyonu (hiperpolarizasyon)	İnhibisyon (düz kasların gevşemesi, barsak çeperinde olduğu gibi)
		?	Kalpte kısa süreli K^+ akımı inhibisyonu ve Na^+/H^+ antiportu stimülasyonu	Eksitasyon (pozitif inotropik etki)
α_2	Bütün alt-tiplerde (α_{2A}, α_{2B}, ve α_{2C}) A≥NA	$G_{i/o}$	Düz kasların Ca^{2+} kanallarının aktivasyonu (kalsiyum girişinin artması)	Eksitasyon (düz kasların kasılması, damarlarda vazokonstriksiyon gibi)
		$G_{i/o}$	Adenilil siklaz inhibisyonu Fosfokinaz A inhibisyonu	Çeşitli etkiler (trombosit agregasyonu, salgı inhibisyonu gibi)
		$G_{i/o}$	Nöronal Ca^{2+} kanallarının inhibisyonu	İnhibisyon (nörotransmiter salıverilmesinin inhibisyonu gibi)
		G_k	Ca^{2+}-bağımlı potasyum kanallarının aktivasyonu	İnhibisyon (salgı inhibisyonu gibi)

1. A: adrenalin, NA: noradrenalin

verilmesine neden olurlar ve bu şekilde gevşeme yapabilirler. Bu etkinin, hücre içinde Ca^{2+} düzeyinin artırılması sonucu NO sentaz'ın stimülasyonuna bağlı bir indirekt etki olduğuna inanılmaktadır.

3. NON–ADRENERJİK NON–KOLİNERJİK (NANK) SİNİR SİSTEMİ

Bazı organların, sempatik ve/veya parasempatik sinirlerin elektriksel stimülasyonuna verdikleri yanıtın bu iki sistemin farmakolojik blokajından sonra ortadan kalkmaması ve rezidüel yanıt kalması, sözkonusu sinirler içinde adrenerjik ve kolinerjik olmayan sinir liflerinin bulunduğunu göstermiştir. Bu tür sinir lifleri ve onların nöronları, otonom sinir sisteminin nörokimyasal sınıflandırmadaki üçüncü sistemini oluşturur. Bu sistem, aminerjik (dopaminerjik), purinerjik, peptiderjik ve nitrerjik sinir liflerini içine alır. Ancak NANK türü nöromediyatörlerin bir kısmının kendilerine özgü sinir liflerinin bulunduğu gösterilememiştir. Bunlar bazı kolinerjik veya adrenerjik sinir uçlarında ko–transmiter olarak sentez edilip salıverilirler. Periferik sinirsel yapılarda rastlanan bazı peptiderjik sinirlerin otonomik eferent sinir olmayıp, duyusal aferent sinir olduğu da hatırda tutulmalıdır.

Dopaminerjik, purinerjik ve peptiderjik otonomik sinirlere Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde ayrıntılı olarak değinilmiştir (bkz. s.1136-38).

Nöroefektör kavşaklarda purinerjik reseptörlerin halen farmakolojik yöntemlerle etraflı şekilde incelenmiş 4 tipi vardır. Bunlardan üçü adenozinle aktive edilen **A_1, A_2 ve A_3 adenozin reseptörleri**dir. Bunlar ilk zamanlar **P_1** reseptörler diye tanımlanan purinerjik reseptör grubunun üyeleridir. Purinerjik reseptörlerin halen etraflı olarak incelenmiş dördüncü tipi, ATP'ye ve ADP'ye yüksek afinite gösteren **P_2 reseptörler**dir.

Peptiderjik sistemin ögelerinden nöropeptid Y'ye sempatik sinir sistemi ile olan yakın ilişkisi nedeniyle aşağıda ayrıca değinilmiştir. **Nöropeptid Y (NPY)**, 36 amino asidli bir peptiddir. 1982'de ilk olarak domuz beyninden izole edilmiştir. Daha sonra periferik otonomik sinir sisteminde yaygın olarak bulunduğu saptanmıştır. Damarların çevresindeki adrenerjik sinir uçları ve adrenal medullanın kromafin hücrelerinde noradrenalin ile birlikte bulunur ve birlikte salıverilir. Sempatoadrenal hiperaktivite durumunda her iki nörotransmiter'in de salıverilmesi artar. Guanetidin, adrenerjik sinir uçlarından sadece noradrenalin'in salıverilmesini değil, fakat aynı zamanda NPY salıverilmesini de bloke eder. NPY bulunduğu yere göre 3 türlü etki veya etkileşme yapar. Bazı damar yataklarında (tavşan femoral arteri ve gastrik arterler gibi) direkt bir etki oluşturmaz, sadece noradrenalinin veya sempatik sinir stimülasyonunun vazokonstriktör etkisini potansiyalize eder. Serebral

ve koroner arterlerde ise güçlü direkt vazokonstriktör etkinlik gösterir. Vas deferens'te ise adrenerjik sinir ucundaki presinaptik etkisi ile noradrenalin salıverilmesini inhibe eder, böylece kavşak içi aşırımı modüle eder. Noradrenalin de presinaptik etkisiyle NPY salıverilmesini inhibe eder. NPY otonom sinir sisteminde veya beyindeki sinir uçlarında tek başına bulunmaz Rezerpin adrenerjik sinir uçlarında hem noradrenalini ve hem de NPY'yi boşaltır; ancak, dozu düşükse sadece noradrenalin'i boşaltır. Tiramin adrenerjik sinir ucundan sadece noradrenalin'i salıverir; fakat NPY salıvermez.

Nitrerjik sistem

Nitrik oksid, hem lokal hormon ve hem de sinir sisteminde nöromodülatör işlevi yapan basit yapılı bir endojen etkin maddedir (bkz. 88. Konu). SSS'nin nitrerjik sistemine 54. Konuda değinilmiştir. İmmünohistokimyasal incelemeler, beyin dışındaki nöronlarda da NO'nun sentez edilip salıverildiğini kanıtlamıştır. Otonom sinir sistemi ile ilişkili olarak ince barsakta myenterik pleksusun nöron ve sinir liflerinde ve adrenal medullanın ganglion hücre pleksusunda ve bu hücrelerin kromafin hücrelerle sinaps yapan liflerinde NO sentazın yoğun bir şekilde bulunduğu saptanmıştır. Myenterik pleksustaki nöronların stimülasyonuna bağlı ince barsaktaki fizyolojik gevşemenin ve bazı arterlerin elektriksel alan stimülasyonuna bağlı olarak gevşemesinin NO sentaz inhibitörü NG–nitro–L– arjinin (L–NOARG) gibi maddelerle bloke edildiği bulunmuştur. Aynı şekilde solunum yollarında, ürojenital sistemde, penis arterlerinde, korpus kavernozumda, sığır penis retraktor kasında ve sıçan ve farelerin anokoksigeus kaslarında non–adrenerjik non–kolinerjik sinirlerin elektriksel stimülasyonuna bağlı düz kas gevşemesinin N^G–nitro–L–arjinin gibi NO sentaz inhibitörleri ile azaltıldığı veya ortadan kaldırıldığı saptanmıştır. Adıgeçen enzimin inhibisyonu, sıçanlarda pelvik sinir stimülasyonu ile oluşturulan ereksiyonu tamamiyle önler. NO etkisinde ikinci ulaklık yapan sGMP'yi yıkan tip 5 fosfodiesterazı inhibe eden sildenafil, tadalafil ve vardenafil erkeklerde erektil impotans tedavisinde kullanılır (bkz. 39. Konu).

III. OTONOMİK SİSTEMİ ETKİLEYEN İLAÇLARIN VE DİĞER KİMYASAL ETKENLERİN GENEL ETKİ KALIPLARI

SSS'de etkili olan ilaçların orada yaptıkları biçimde, otonomik sinir sistemi ilaçları da bu sistemle ilgili periferik sinaps ve nöroefektör kavşakları etkilerler; özgül farmakolojik ve toksik tesirlerini bu şekilde oluştururlar. Bu sinaps ve kavşaklarda ilaçların ve diğer kimyasal maddelerin etkiledikleri dozu olay ile bu olaylardan başlıcalarının değiştirilmesi suretiyle ortaya çıkan ana etkiler ve bu etkilere ait ilaç örnekleri Tablo 70.6'da gösterilmiştir. Sözkonusu olaylarda ilaçların yaptıkları değişmeler, onların etki mekanizmasının esasını oluşturur.

IV. OTONOMİK SİNİR SİSTEMİ İLAÇLARININ SINIFLANDIRILMASI VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Otonom sinir sistemi ilaçlarının bir grubu bu sistemle ilişkili yapılar üzerindeki reseptörleri aktive etmek suretiyle etki yapar. Bunlardan efektör hücreler üzerindeki muskarinik reseptörleri aktive edenler, çeşitli efektör organlarda parasempatik sinir stimülasyonu sonucu oluşan etkilerin aynını oluştururlar yani parasempatiği taklit ederler; bunlara **parasempatomimetik ilaçlar** adı verilir. Diğer bir ilaç grubunu, muskarinik reseptörleri bloke eden ilaçlar oluşturur. Bunların etkileri, organlarda parasempatik sinirlerin tonik etkisini azaltamalarına bağlıdır; bunlara **parasempatolitik ilaçlar** denir. Üçüncü grup ilaçlar, efektör hücrelerin adrenerjik reseptörlerini aktive ederler; bunlara **sempatomimetik ilaçlar** adı verilir. Dördüncü ilaç grubu **adrenerjik bloke edici** (sempatolitik) ilaçlardır. Bunlar ya adrenerjik reseptörleri bloke ederler (**adrenerjik reseptör blokörleri**) ya da adrenerjik sinir uçlarını bloke ederler (**adrenerjik nöron blokörleri**). Aynı gruptan olan bu iki tür ilaç efektör organlar üzerindeki sempatik tonusu azaltmaları sonucu etki oluştururlar. Dual (ikili) yani hem sempatik ve hem de parasempatik innervasyona sahip organ ve yapılarda sempatik ve parasempatik sistemlerden birinin tonusunun blokör ilaçlarla azaltılması, aradaki dengeyi bozar ve diğerinin egemen duruma geçmesine neden olur. Bu nedenle sözü edilen nitelikteki organ ve yapılarda parasempatolitik ilaçların etkileri sempatomimetik ilaçlarınkine benzer; aynı şekilde sempatolitik ilaçların etkileri parasempatomimetik ilaçlarınkine benzeyebilir.

Sözü edilen ilaçların beşinci grubunu **gangliyon bloke edici ilaçlar** oluşturur. Bunlar hem sempatik ve hem de parasempatik gangliyonlarda impuls aşırımını bloke ederek otonom sinir sistemini bütünüyle "felç" ederler.

Görüldüğü üzere otonom sinir sistemi ilaçlarının önemli bir bölümünü, sempatik veya parasempatik sistemi taklit eden ilaçlar ya da onların efektör yapılar üzerindeki etkinliğini azaltan ilaçlar oluşturur. **Otonomik sinir sisteminin her bir bölümünün stimülasyonunun çeşitli efektör organ ve yapılardaki etkileri bilindiği taktirde, sözü edilen ilaçların farmakolojik etki kalıbını rasyonel bir şekilde öngörmek ve kavramak mümkün olur.** Bu nedenle sempatik ve parasempatik sistem stimülasyonunun oluşturduğu etkiler Tablo 70.6'da gösterilmiştir. Bu tabloda görüldüğü gibi birçok organ (kalp, göz, mide ve barsaklar, mesane, bronşlar, tükrük bezleri gibi) hem sempatik ve hem de parasempatik innervasyona sahiptirler; bu duruma **dual innervasyon** denir. Dual innervasyona sahip organlarda sempatik ve parasempatik sinir stimülasyonu genellikle zıt yönde etki gösterir. Ayrıca, çoğu yerde bunlardan biri diğerine göre daha fazla etkinlik gösterir ve ona egemen olur. Örneğin kalpte (sinüs düğümü ve A– V düğümde), iriste ve sindirim organlarında parasempatik sistem, sempatik sisteme göre genellikle egemen durumdadır.

Bazı organlar **tek otonomik innervasyona** sahiptir; sadece sempatik veya parasempatik sinir alır. **Damar yataklarının çoğu** sadece sempatik innervasyona sahiptir. **Çizgili kas damarlarına** kısmen kolinerjik sinirler gelirse

TABLO 70.7
Otonom sinir sistemi ilaçlarının periferik kolinerjik ve adrenerjik nöroefektör kavşaklarda ve sinapslarda temel etki meknaizmaları ve ilaç örnekleri

Temel etki mekanizmaları	Bölüm	Birincil etki	İkincil etki ve/veya ilaç örneği
1. Kavşak-sonrası reseptörlerde kolinerjik veya adrenerjik nörotransmiterin etkisinin taklit edilmesi ve gangliyon stimülasyonu	Kolinerjik	Mü reseptör stimülasyonu	Parasempatomimetik (kolinomimetik) ilaçlar
	Kolinerjik ve adrenerjik	Nikotinik reseptör stimülasyonu	Gangliyon stimülanları
		Sempatik ve parasempatik gangliyonlar ve adrenal medüllada	Parasempatomimetik ve sempatomümetik etkiler
2. Kavşak-sonrası reseptörlerde kolinerjik veya adrenerjik nörotransmiterin etkisinin bloke (antagonozie) edilmesi ve gangliyon blokajı	Kolinerjik	M reseptör antagonizması (blokajı)	Parasempatolitik (antimuskarinik) ilaçlar
	Nikotinik	Nikotinik reseptör antagonizması (blokajı) Sempatik ve parasempatik gangliyonlar ve adrenal medüllada	Gangliyon bloke edici ilaçlar, parasempotolitik ve sempatolitik etkiler
3. Nörotransmiter sentezinin inhibisyonu	Kolinerjik	Kolin asetil transferaz (KAT) ihnibisyonu (asetilkolin seplesyonu/tüketilmesi)	KAT inhibitörleri parasempatolitik etkiler ve ganlgiyon blokajı
	Adrenerjik	Tirozin hidroksilaz inhibisyonu, noradrealin deplesyonu	Sempatolitik etkiler, a-metil-tirozin
4. Nörotransmitel metabloizma yolağına katılma (psödonörotransmiter oluşturma)	Adrenerjik	Metildopanın metabolize edilmesi	Metilnoradrenalin (sempatolitik etkili)
5. Nöronal geri-alımın (re-uptake) inhibisyonu	Kolinerjik	Kolin geri-alımı inhibisyonu	Hemikolinyum
	Adrenerjik	Noradrenalin geri-alımı re-uptake) inhibisyonu	Kokain desipramin
6. Sinir ucunda veziküler geri-alımın inhibisyonu	Kolinerjik	Asetilkolin depolarının boşalması	Vesamikol
	Adrenerjik	Noradrenalin depolarının boşalması	Rezerpin
7. Sinir ucundan nörotransmiter salıverilmesini artırma	Kolinerjik	Asetilkolin salı verilmesini artırma	Latrotoksinler, başlangıçta parasempatomimetik sonra parasempatolitik etkiler
	Adrenerjik	Noradrenalin salıverilmesini artırma	Tiramin, amfetaminler, sempatomimetik etkiler
8. Sinir ucundan nörotransmiter salıverilesinin blokajı	Kolinerjik	Asetilkalin salıvreilmesinin blokajı	Batulinum toksini
	Adrenerjik	Noradrenalin salıverilmesinin blokajı	Bretilyum, quanetidin
9. Nörotransmiterin enzimatik yıkılmasının önlenmesi	Kolinerjik	Asetilkolin hidrolizinin inhibisyonu	Antikolinesteraz ilaçlar
	Adrenerjik	Noradrenalin yıkımının inhibisyonu	Monoamin oksidazın (MAO) non-selektif ve selektif inhibitörleri KOMT inhibitörleri, pargilin, selegilin, entakapon ve tolkapon gibi

de bunlar sempatik gangliyonlardan gelen liflerdir, parasempatik kaynaklı değildirler. Damar sisteminde parasempatik sinirler sadece dış jenital organların erektil yapılarındaki damarlara ve olasılıkla koroner damar yatağına giderler. **Ter bezleri** sadece sempatik innervasyona sahiptir; fakat bu bezlere gelen lifler kuraldışı olarak **kolinerjik sempatik liflerdir**. Uterus, dalak kapsülündeki düz kaslar ve bazı deney hayvanlarında gözün önünde yer alan niktitan membran sadece sempatik sinirlerle innerve edilmiştir. Uterusta sempatik sinirler uterus damarlarını innerve ederler; uterus düz kasları (myometrium) esas olarak sinirsiz bir yapıdır. Gözde silyer kas esas olarak parasempatik innervasyona sahiptir; sempatik innervasyonu zayıftır.

TABLO 70.8
Efektör organların otonomik sinir stimülasyonuna yanıtları*

Efektör organ	Sempatik sistemin stimülasyonu: Reseptör tipi	Sempatik sistemin stimülasyonu: Yanıt	Parasempatik sistemin stimülasyonuna Yanıt (Hepsi muskarinik reseptörler aracılığı ile olur)
Kalp[1]			
Sinoatrial düğüm	β_1, β_2	Atış hızında artma	Atış hızında azalma (Vagal etki)
Atriumlar	β_1, β_2	Kasılma gücü ve iletim hızında artma	Kasılma gücünde azalma ve aksiyon potansiyeli süresinde ve refrakter periyodda kısalma
A-V düğüm ve iletim sistemi	β_1, β_2	İletim hızında ve otomatizmada artma	İletim hızında azalma, A-V blok
His-Purkinje lifleri	β_1, β_2	Önceki gibi	
Ventriküller	β_1, β_2	Kasılma gücünde, iletim hızında ve otomatizmada artma, idiyoventriküler ritimde hızlanma	—
Arteriyoller[2]			
İskelet kaslarındaki	α ; β_2	Büzülme+; genişleme[3,4]++	Damarlara genellikle parasempatik innervasyon bulunmaz.
Koroner	α_1, α_2 ; β_2	Büzülme+; genişleme[3]++	
Cilt ve mukozadaki	α	Büzülme	
Karın viserlerindeki	α_1	Büzülme	
Beyin	α_1	Büzülme(hafif)	
Akciğer	α_1 ; β_2	Büzülme++;genişleme[3]+	
Tükrük bezlerindeki	α_1, α_2	Büzülme	Genişleme[3]
Böbrek	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$	Büzülme ++; genişleme+	—
Venler2	α ; β_2	Büzülme++; genişleme	—
Akciğer (bronşlar)			
Bronş kasları	β_2	Gevşeme[6]	Büzülme
Mukoza mukus bezlerinin salgısı	β_2	Artma	Salgılama
Mukoza bezlerinin seröz salgısı	α_1	Azalma	Salgılama
Mukosiliyer transport	β	Hızlanma	—
Göz			
İris radyal kası	α_1	Kasılma (midriyazis)	—
İris sfinkter kası	–	—	Kasılma (miyozis)
Silyer kas	β_2	Uzak görme için hafif gevşeme	Yakın görme için kasılma
Aköz hümör oluşumu	β_1 ;α_2	Artma++;azalma+	—
Aköz hümör drenajı	β_2 ;α_1	Artma++;azalma+	Artma
Niktitan membran (kedi vb)	α	Kasılma	—
Mide[7]			
Tonus ve motilite	α_1, α_2 ; β_2	Azalma (genellikle)	Artma(genellikle)
Sfinkterler	α_1	Kasılma (genellikle)	Gevşeme (genellikle)
Asid salgılama	α_2 ; β_2	İnhibisyon (hafif)	Artma
Gastrin salgılama	β	Artma	Artma (bombezinerjik)
Barsak[7]			
Tonus ve motilite	α_1, α_2 ; β_1, β_2	Azalma	Artma (parasempatik) NANK ara nöronlarla azaltır)
Duodenum[1]			
HCO_3^- salgısı	α_2	Azalma	Artma
Sfinkterler	α_1	Kasılma (genellikle)	Gevşeme(genellikle
Salgılama	α_2, β_2	İnhibisyon(hafif)	Artma
Su ve tuz absorpsiyonu	α_2	Artma	—

* İkinci sütunda noktalı virgülün solundaki reseptör tipi (tipleri), üçüncü sütunda noktalı virgülün solundaki etkiden sorumludur. Sağda kalanlar arasında da aynı ilişki geçerlidir. Dipnot şeklindeki diğer açıklamalar için bu tablonun sonuna bakınız.

TABLO 70.8. (Devamı)

Safra kesesi ve yolları	β_2	Gevşeme(hafif)	Kasılma (hafif)
Özofagus alt sfinkteri	α ; β	Kasılma++;gevşeme+	Kasılma (parasempatik NANK lifler gevşetir)
Dış salgı bezleri			
Ter bezi (ekrin)	M	Salgılama (kolinerjik)	—
Ter bezi (apokrin)	α	Lokalize ve koyu salgılama (adrenerjik)	—
Tükrük	α_1	K+ ve su salgılama (hafif)	K+ ve bol su salgılama
	β_1	Amilaz salgılama (hafif)	—
Gözyaşı	α	Salgılama (hafif)	Salgılama
Nazofarenks	—	—	Salgılama
Pankreas asinusları	α	İnhibisyon(hafif)	Salgılama
Piloerektör kaslar	α_1	Kasılma	—
Dalak kapsülü	α_1; β_2	Büzülme++; gevşeme+	—
Mesane[9]			
Fundus (detrusor)	β_2	Gevşeme (hafif)	Kasılma
Trigon ve sfinkter	α_1	Kasılma	Gevşeme
Ureter			
Tonus ve motilite	α_1	Artma (genellikle)	Artma (?)
Uterus	α_1 β_2	Kasılma(α_1); gevşeme (β_2)[10] Gebelik-dışı: gevşeme(β_2)	Değişiken[10]
Erkek seks organları			
Erektil yapıların damarları(penis)	α_1	Arteriyol büzülmesi	Ereksiyon (esas olarak nitrerjik ve VİPerjik)
Vezikula seminalis ve vas deferens	α_1	Kasılma (emisyon ve ejakülasyon)[12]	—
Adrenal medulla	Nikotinik	Adrenalin ve noradrenalin salgılanması (kolinerjik)	—
Karaciğer[14]	β_2 , α_1	Glikojenoliz, glukoneojenez	—
		glikojen sentez inhibisyonu	—
İskelet kası	β_2	Glikojenoliz, hiperlaktikasidemi, kasılmada artma	—
Yağ dokusunda[15]	β_1 , β_2, β_3; α_1, α_2	Artma++(lipoliz ve kalorijenezde); azalma+ (lipolizde)	—
Pankreas (endokrin)[16]			
İnsülin salgılanması	β_2; α_2	Artma+;azalma++	Artma
Glukagon salgılanması	β_2	Artma	Artma
		Artma	
Somatostatin salgılanması	β	Artma	—
Pankreas (dış salgı)	α	Azalma	Artma
Böbrek			
Jukstaglomerüler aparat[17]	β_1	Renin salgılanmasında artma++	
	α_1	Renin salgılanmasında azalma+	
Proksimal tubulus[18]	α_1	Na+ reabsorpsiyonunda artma	
Hematopoietin salgılanması	β	Artma	
Pineal bez			
Melatonin salgılanması	β	Artma	-

TABLO 70.8. (Devamı)

Paratiroid bez salgılanmasında artma	β	Paratiroid hormon	?
Nörohipofiz	β_1	Vazopresin salgılama	
Tiroid			
Foliküller	α; β	TSH'ye bağlı salıverilmenin inbisyonu; TSH yokluğunda salgının artması	?
C hücreleri	β	Kalsitonin salgısında artma	?
Trombositler	α_2	Agregabilitede artma (adrenaline bağlı)[19]	

1. İnsan ve diğer bazı memelilerin sinoatrial düğümünde ve myokardında β_1 reseptörlerden başka, α_1 ve β_2 reseptörlerin varlığı da gösterilmiştir. Bunlar dışardan verilen sempatomimetik ilaçlar ve adrenal medulladan salgılanan katekolaminler tarafından etkilenebilirler. Fizyolojik önemleri β_1 reseptörlerinkine göre düşüktür. Sempatik sinir ucundan salıverilen noradrenalin kalp ile ilgili etkilerini esas olarak β_1 reseptörler aracılığı ile oluşturur. Kalple ilgili yapılarda muskarinik reseptörlerin en fazla M_2 alt-tipi bulunur.
2. Arteriyoller, arterler ve venlerdeki postsinaptik adrenerjik reseptörlerin kısmen α_1 ve kısmen de α_2 alt- tipinde oldukları birçok damar yatağında gösterilmiştir. Her iki postsinaptik reseptör alt-tipi de vazokonstriksiyondan sorumludur.
3. Vazodilatör etki kısmen veya tamamen, efektör hücrelerin aktivasyonu sonucu oluşan bir metabolite bağlı indirekt bir etkiye veya vazodilatör bir ko-transmiter salıverilmesine bağlı olabilir. Koroner dilatasyon kısmen, endoteldeki muskarinik reseptörlerin ve α_2 reseptörlerin aktivasyonu sonucu endotelden NO salgılanmasından ileri gelebilir. Serebral damarların sfenopalatin gangliyonlardan gelen parasempatik sinir aldıkları sıçanlarda gösterilmiştir.
4. İskelet kaslarının damarları kolinerjik bir innervasyona sahiptir; ancak bu kolinerjik lifler sempatik sisteme aittir. Bu innervasyonun fonksiyonel önemi tartışmalıdır. Bu damar yataklarına adrenerjik sempatik lifler de gelir.
5. Karaciğer damarlarında β_2 reseptörler (vazodilatör) ve böbrek damarlarında dopaminerjik (vazodilatör) reseptörler de bulunur.
6. Sempatik sinir stimülasyonunun bronş kaslarında yaptığı gevşemede bu kasların direkt olarak gevşetilmesi yanında diğer iki etkinin daha rol oynadığına inanılmaktadır: bunlardan biri bronş epitelinden gevşetici bir faktör olan EpDRF'nin (epitel kaynaklı gevşetici faktör) salıverilmesi, diğeri ise intramural parasempatik kolinerjik gangliyon hücrelerinin inhibisyonudur. Epitelin sıyrılması izoproterenol'un gevşetici etkisini azaltır (Barnes, 1986). Alfa-agonistler bronkokonstriktör etki yaparsa da bronşlar üzerinde α reseptörler üzerinden oluşan doğal bir bronkokonstriktör tonus yoktur.
7. Mide- barsak kanalında tonus ve motilite veya salgılama ile ilgili α reseptörler kolinerjik sinir ucunda bulunurlar (presinaptik), β_2 reseptörler düz kas veya salgı hücresinde (postsinaptik) bulunurlar.
8. Bu durum nedeniyle α_2 adrenoseptör agonisti klonidin antidiyareik (konstipan) etki yapar. Sıçanlarda deneysel yapılan diyabetik nöropatide ince barsak mukozasının sempatik innervasyonu bozulur ve sonuçta diyare olur; bu diyare klonidin ile düzeltilir.
9. İdrarın mesanede geçici olarak depolanması ve periyodik olarak atılması sempatik, parasempatik ve somatik motor sinirlerin eşgüdümlü bir şekilde çalışmasına bağlıdır. Mesaneden, pudendal sinir içinde taşınan duyusal uyarıların da bu olaylara katkısı vardır. Sempatik sinirler(torakalomber), mesanenin **detrusor düz kasını inhibe ederler** (β-etki), trigon ve sfinkter kaslarını ise büzerler(α-etki) ve mesane üzerindeki parasempatik gangliyonları inhibe ederler (α-etki); böylece mesanenin idrar depolamasını kolaylaştırırlar, miksiyonu engellerler. Sempatik sistem, **tonik inhibitör etki** yapar. Mesane sfinkteri üzerinde sempatik tonusunun azaltılması üriner inkontinense ve retroejakülasyona neden olabilir. Sakral parasempatik sistem, **fazik etki** yapar, **detrusor kası kasıp trigon ve sfinkter kaslarını gevşeterek** miksiyonu sağlar. Miksiyona, ponstaki miksiyon merkezinin istemli uyarılmasına bağlı olarak gelişen karın ve perine kaslarının kasılması ve eksternal uretra sfinkterini innerve eden sakral somatomotor nöronların refleks inhibisyonu öncülük eder.
10. Menstrüel siklusun dönemine (yani estrojen veya projestoren egemenliğine) göre ve gebeliğin bulunup bulunmamasına göre reseptör bileşimi, yanıtın türü ve derecesi değişir. Uterusun otonomik innervasyonu belirgin değildir; fakat myometriyumda adrenerjik reseptörler vardır ve dolaşımdaki adrenalin tarafından etkilenebilirler.
11. **Penisin erektil dokusu** olan corpus cavernosum'lardaki ve corpus spongiosum' daki arteriyoller, penis gevşekken büzülmüştür (sempatik α-adrenerjik etki) ve kan şantlardan c. spongiosum'daki venöz sisteme gider. Ereksiyon başlarken psikojenik veya refleks olarak sakral parasempatik etkinliğin artması sonucu şantlar kapanır ve arter dalları ("hellicine arteries") açılır, c. cavernosum' daki trabeküller gevşer ve kan sinuslara hücum eder; böylece sertleşme oluşur. Penisin parasempatik innervasyonu **kolinerjik, nitrerjik ve VİPerjik** sinirlerden oluşur. Atropin ile asetilkolin etkisinin bloke edilmesi, ereksiyon başlangıcında penisten geçen kan akımının artmasını azaltır, fakat ereksiyonu engellemez; aynı şekilde, neostigmin ereksiyonu fasilite etmez. Diyabetli hastalarda, penisteki VİPerjik aksonların azaldığı bulunmuştur, bunun diyabetik impotense katkısı bulunabilir. **Psikojenik ereksiyonda,** T 11-L 2 segmentlerinden hipogastrik sinir içinde gelen sempatik sinirlerin de katkısı vardır; **refleks ereksiyonda** ise sadece parasempatik sinirler rol oynarlar. Corpus kavernosum içine α_1-agonisti ilaçların injeksiyonu ereksiyonu önler; α-reseptör blokörü fentolamin'in injeksiyonu ise ereksiyona neden olur. Kavernozal damarlardaki vazodila-

TABLO 70.8. (Devamı)

tasyonda nitrik oksid salıverilmesinin de katkısı vardır (bak. 39.Konu); bu olay da diyabetlilerde bozulmuştur. NO damar düz kaslarında guanilat siklaz–sGMP sistemini aktive ederek vazodilatasyon yapar. NO sentezini bozan N–nitro–L–arjinin'in sıçanda ereksiyonu önlediği gösterilmiştir. Siklik GMP'yi yıkan tip 5 fosfodiesteraz'ı selektif olarak inhibe ederek sGMP yıkımını azaltan sildenafil ve benzeri ilaçlar ereksiyonu fasilite eder (bak. 39. Konu).

12. Erkekte seksüel eylemin **birinci dönemi** olan **ereksiyonu**, parasempatik etkinliğe bağlı olarak Cowper ve Littre bezlerinden mukus salgılanması (**ikinci dönem**) izler. Bu esnada seminal veziküller ve prostatta salgı artar. **Üçüncü dönemde (emisyon),** sempatik sinir (hipogastrik sinir) etkinliğinin artması sonucu, seminal veziküller, prostat, vas deferens ve ampulla'ların düz kasları ritmik olarak kasılır ve sperma proksimal uretraya boşalır. Parasempatik sinirler, olasılıkla adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe ederek boşalmayı inhibe edebilirler. **Dördüncü dönem** olan **ejakülasyon** olayı uretradan kalkan refleksle bulbocavernosus ve ischiocavernosus kaslarının ve eksternal uretra sfinkter kasının (hepsi çizgili kas) kasılması ile oluşturulur; ejakülasyon gerçekte **otonomik değil, somatik bir refleks**tir ve pudendal (somatik) sinirler tarafından meydana getirilen bir olaydır. Bu esnada duyusal sinirlerden beyne iletilen uyarılar orgazmı oluştururlar. Vas deferens'in sempatik stimülasyon sonucu kasılmasında sinir ucundan ko– transmiter olarak ATP salıverilmesi de rol oynar.
13. Düşük frekanslı stimülasyonla oluşturulan katekolamin salgılanmasında, splanknik sinir uçlarından salıverilen VİP de rol oynar.
14. Karaciğer hücresinde glukoz metabolizması ile ilgili adrenerjik reseptörlerin çeşidi, **memeli türüne göre değişir;** insanda hepsi β_2, sıçanda ise hepsi α_1 tipindedirler.
15. Yağ dokusunun yerine göre β_3/α_2 **oranı** fark gösterir; örneğin gluteal bölgedeki ciltaltı yağ dokusunda α_2'ler, abdominal ciltaltı yağ dokusundakinden daha fazladır. β_3 reseptörlerin aktivasyonu, sıçanlarda kahverengi yağ dokusunda lipoliz yanında yağ asidlerinin oksidasyonunu ve **termojenezi** de artırır.
16. Sempatik stimülasyonun insülin salgılanmasında yaptığı inhibisyon ile glukagon salgılanmasında yaptığı artmada sempatik sinir uçlarından **galanin** adlı 29 amino asid rezidülü bir nöropeptidin salıverilmesi de rol oynar.
17. β_1 reseptörlerin düşük frekanslı sempatik stimülasyonla aktive edildiği deneysel olarak gösterilmiştir; aşırıma katkılarının β_2'lere göre ikinci planda olduğu sanılmaktadır. İnhibitör α_2 reseptörler diğer birçok yerde olduğu gibi noradrenalin salıverilmesini inhibe eden presinaptik otoreseptörlerdir.
18. Toplayıcı kanal hücrelerinde α_1 reseptörler bulunur, adrenerjik ilaçlarla aktivasyonları vazopresin etkisini antagonize eder ve diüreze neden olur.
19. Sempatik stimülasyon sonucu adrenal medulladan salgılanan katekolaminler tarafından etkilenebilir.

71. Konu

KOLİNOMİMETİK İLAÇLAR: PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR VE ANTİKOLİNESTERAZLAR

Giriş • I. Parasempatomimetik İlaçlar • Farmakolojik Etkileri • 1. Kolin Esterleri • 2. Parasempatomimetik Alkaloidler ve Sentetik Benzerleri • Mantar Zehirlenmeleri (Misetizm) • II. Antikolinesteraz İlaçlar • Antikolinesteraz İlaç Tipleri • Farmakolojik Etkileri • Parasempatomimetik İlaçların Yan Tesirleri • Kontrindikasyonları • Etkileşmeleri • Parasempatomimetik ve Antikolinesteraz İlaçların Klinik Farmakolojisi • Organofosfatlı ve Karbamatlı İnsektisidlerle Zehirlenmeler • Müstahzar Örnekleri •

Kolinomimetik ilaçlar, muskarinik ve/veya nikotinik **kolinoseptörleri (kolinerjik reseptörleri)** direkt veya indirekt şekilde aktive eden ve bu reseptörleri taşıyan hedef hücrelerde asetilkolin'in etkisini taklit eden ilaçlardır. Etkiledikleri kolinoseptörün tipine ve ilacın etki şekline göre **üç gruba** ayrılırlar: (i) Parasempatomimetik ilaçlar (muskarinik agonistler), (ii) Gangliyonları direkt stimüle eden ilaçlar (nikotinik stimülanlar veya nikotinik agonistler) ve (iii) Antikolinesterazlar (kolinesteraz inhibitörleri). Aralarındaki temel farklara karşın farmakolojik etkilerinin bir kısmının ortak olması ve klinik kullanılış yerlerinin benzerliği nedeniyle bu bölümde **parasempatomimetik ilaçlara** ve **antikolinesteraz ilaçlara** birlikte değinilmiştir. Gangliyonları direkt stimüle eden kolinomimetik ilaçlar klinikte pek kullanılamazlar; bunlara 75. Konuda kısaca değinilmiştir.

Parasempatomimetik ilaçlar, muskarinik ilaçlar veya muskarinik kolinoseptörleri direkt–etkileyen ilaçlar diye de adlandırılırlar. Bunlar efektör hücrelerin muskarinik tipte olan kolinerjik reseptörlerini **doğrudan** aktive ederek bu hücrelerde eksitasyon veya inhibisyon yaparlar, böylece parasempatik sinir uyarılmasının yaptığına benzeyen etkiler oluştururlar. Muskarinik kolinoseptörler damar yataklarının çoğu gibi **parasempatik innervasyona sahip olmayan yerlerdeki efektör hücrelerde de bulunurlar.** Parasempatomimetik ilaçların etkinliği, etkilediği organda parasempatik **innervasyon olup olmasından bağımsızdır;** nitekim parasempatik siniri kesilerek veya gangliyonu çıkartılarak denervasyon yapılmış efektör yapıları veya organları da etkilerler. Parasempatomimetik ilaçların bazıları, özellikle yüksek dozda verildiklerinde, nikotinik etki de gösterirler. Santral sinir sistemine geçebilenler oradaki muskarinik kolinoseptörlü nöronları da etkilerler; SSS'in kolinerjik sistemine 54. Konuda değinilmiştir. Sözkonusu ilaçların periferik parasempatomimetik etkileri ve, eğer varsa, santral etkileri apayrı etkilerdir; bu son etkiler beyindeki M_1 alttipi reseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır ve birçok indikasyonda yan tesir sayılır. Periferik etkilere ise M_2 veya M_3 alttipi muskarinik reseptörler aracılık eder.

Antikolinesteraz ilaçlar, asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmek suretiyle periferde nöromüsküler kavşak ve otonomik gangliyonlardaki sinapslar dahil bütün kolinerjik kavşaklarda **asetilkolin birikmesine** neden olarak postsinaptik membrandaki kolinerjik reseptörleri, muskarinik olsun veya nikotinik olsun, asetilkolin aracılığı ile dolaylı bir şekilde aktive ederler. Bunlara **kolinoseptörleri dolaylı etkileyen** ilaçlar adı da verilir. SSS'ne geçebilenler aynı temel etkiyi orada da yaparlar. Periferde parasempatomimetik etkiler yanında belirgin nikotinik etkiler de oluştururlar. Denervasyon yapılmış yapılar üzerinde antikolinesterazlar, muskarinik (direkt etkili) ilaçların aksine, genellikle etkisizdirler; çünkü sinaps ve kavşaklardaki asetilkolinesteraz enziminin kaynağı presinaptik sinir ucu olduğundan denervasyon sinir ucunun ve bu enzimin kaybolmasına neden olur. Ayrıca, denervasyondan sonra sinapsa uyarı gelmesi ve asetilkolin salıverilmesi veya sızması sözkonusu değildir.

Kolinerjik aşırımla ilgili temel kavramlara, olaylara, kolinerjik reseptörlere ve bu reseptörlerle ilişkili transmembranal sinyal transdükleme mekanizmalarına 70. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için önce oraya başvurulması ve bilgi tazelenmesi tavsiye edilir.

I. Parasempatomimetik İlaçlar

Efektör organların muskarinik kolinoseptörlerini aktive ederek, oralarda parasempatik sinir stimülasyonu sonucu meydana getirilen etkilerin aynını yaparlar. Parasempatik sistemi stimüle etmezler. Periferde esas olarak sadece efektör hücre ve organlar üzerine etkilidirler. Muskarinik reseptörlerin M_2 ve M_3 alttipine karşı afiniteleri genellikle daha fazladır; aşağıda belirtilen ilaçlardan sadece arekolin, pilokarpin ve oksotremorin M_1 alttipi reseptörlere karşı göreli bir seçicilik (selektivite) gösterir. Alttipe selektif daha başka muskarinik agonistler varsa da bunların halen klinik yönden önemi yoktur (bak 74. Konu). Parasempatomimetik ilaçlar kimyasal yapılarına göre **iki alt–gruba ayrılırlar:** (i) Asetilkolin ve diğer kolin esterleri, (ii) Parasempatomimetik alkaloidler ve sentetik benzerleri.

Farmakolojik etkileri

En belirgin etkilerini muskarinik kolinoseptörler aracılığı ile kardiyovasküler sistem, gastrointestinal düz kaslar, göziçi kaslar, tükrük ve diğer dış salgı bezleri ve mesane üzerinde gösterirler. Çeşitli ilaçların bu yerler üzerindeki etkinlik derecesi farklılık gösterir. (Tablo 71.1) Genel bir kural olarak, damar düz kaslarını ve sfinkter kaslarını gevşettikleri halde, diğer yapıların düz kaslarını kasarlar. Muskarinik reseptörlerin ilaçlar tarafından aktivasyonu sonucu hücre düzeyinde meydana gelen olaylara 70. Konuda Tablo 70.2'de ve muskarinik reseptör aktivasyonunun organlar düzeyindeki etkilerine Tablo 70.5'te değinilmiştir.

Kardiyovasküler sistem: Asetilkolin ve diğer kolinerjik ilaçlar insanda pulmoner ve sistemik arter yataklarının

pek çoğunda vazodilatasyon yaparlar. Ufak dozlarda kan basıncının düşmesi kardiyak etkilerinden ziyade bu etkiye bağlıdır.Vazodilatasyon oluşturmalarında damar düz kaslarındaki direkt etkilerinden ziyade damar endotel hücrelerinin membranındaki muskarinik reseptörleri aktive etmeleri rol oynar; bu olay sonucu salıverilen ve damar düz kas tabakasına geçen nitrik oksid (**endotel– kaynaklı gevşetici faktör**) damarların gevşemesine neden olur (bkz. 89.Konu). Endoteli sıyrılmış izole arter şeritlerinde asetilkolin ve diğer muskarinik agonistler gevşemeye değil, kasılmaya neden olur. Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu, endotel hücresinde Ca^{2+} düzeyini yükseltir; bunun sonucu nitrik oksid (NO) üretimi artırılır. NO, düz kaslarda guanilat siklazı aktive ederek onun oluşturduğu siklik-GMP (siklik guanozin monofosfat) aracılığı ile gevşeme yapar.

Endotelde arjininden NO sentezini katalize eden NO sentaz (NOS) enzimini inhibe eden maddeler muskarinik agonistlerin vazodilatör etkilerini önleyebilir. İnsanda normal koroner arter yatağı içine injekte edilen asetilkolin vazodilatasyon yaptığı halde, aterosklerotik damar yatağında vazokonstriksiyon yapar. Bu durum aterosklerozlu arterlerde endotel disfonksiyonu bulunması ile açıklanmaktadır. Venlerin NO sentez kapasitesi düşük olduğu için, kolinerjik ilaçların onlarda yaptığı gevşeme arterlerdeki kadar belirgin değildir.

Vazodilatasyon nedeniyle **arteriyel kan basıncını düşürürler**.Bu sırada genellikle taşikardi oluşur. Taşikardi ilacın refleks etkisine bağlıdır; kan basıncını düşmesi periferik arterlerin belirli yerlerinde yerleşmiş baroreseptörlerin beyin sapındaki vazomotor merkez üzerindeki inhibitör etkinliğinin azalmasına yol açar. Vazomotor merkez üzerindeki inhibitör etkinliğin azalması, sempatoadrenal sistemin uyarılmasına neden olur. Taşikardi bu etki yanında kısmen de, gene refleks olarak, kalpteki vagal tonusun azalmasına bağlıdır. Refleks etkinin sözkonusu olmadığı izole deney hayvanı kalbinde kalp atış hızını daima azaltırlar.

Doz artırıldığında parasempatomimetik ilaçların kalp üzerindeki direkt etkisi egemen duruma geçer, kalp atış hızı belirgin şekilde azalır; **bradikardi**, kalp bloku ve bazen asistoli (kalp durması) olur. Bu şekilde kalp debisinin azalması, kan basıncının düşmesine katkıda bulunur.

Kalpte sinoatriyal düğümdeki hücrelerde direkt etkileriyle hiperpolarizasyon yaparlar, bu hücrelerin diyastolik spontan depolarizasyon hızını yavaşlatırlar. Böylece membran potansiyelinin, aksiyon potansiyeli oluşması için erişmesi gereken eşik voltaj düzeyine yükselmesini geciktirirler. Sonuçta sinoatriyal düğümde impuls üretimi yavaşlatılmış olur (**negatif kronotropik etki**). Kalp atış hızının azalması esas olarak bu olaya bağlıdır.

Atriyum kasında kasılma gücünü azaltırlar (**negatif inotropik etki**), iletim hızını yavaşlatırlar, aksiyon potansiyelinin süresini ve efektif refrakter periyodu kısaltırlar. Bu nedenle **atriyum fibrilasyonuna eğilim** yaratırlar; metakolin gibi kardiyovasküler etkileri güçlü olan ilaçlar hipertiroidizmli hastalarda atriyum fibrilasyonunu tetikleyebilirler. Bu hastalarda fibrilasyona karşı doğal olarak varolan eğilimi, parasempatomimetik ilaç verilmesi daha da artırır. A–V düğümde iletim hızını yavaşlatırlar; refrakter periyodu uzatırlar. Bu nedenle **parsiyel veya tam kalp bloku** oluşturabilirler. Purkinje lifleri üzerindeki etkileri A–V düğümdekine benzer, ama daha zayıftır. Ventrikül kası üzerinde klinikte kullanılan dozlarda, direkt etki göstermezler. Ventrikülün parasempatik innervasyonu yoktur. Fakat ventrikül myokardında muskarinik reseptörler bulunur; bunlar sempatik adrenerjik sinir uçlarında yerleşmişlerdir ve fonksiyonel önemleri belli değildir.

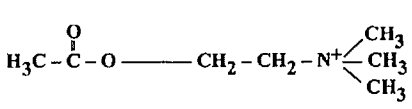
Vazodilatasyon yapmaları nedeniyle ciltte kızarma (flushing) yaparlar, cilt temperatürünü yükseltirler ve sıcaklık duyumsamaya neden olurlar.

Gastrointestinal kanal: Mide ve barsakların çeperindeki düz kasları kasarlar. Tonusu ve peristaltik kasılmaların amplitüd ve sıklığın artırırlar. Midenin boşalma zamanını ve barsaklardan içeriğin geçiş (transit) süresini kısaltırlar. Doz yüksekse, bu motorik etkiler nedeniyle, kusma, barsaklarda garguyman, barsak krampı, yellenme ve defekasyona neden olurlar. Ancak mide–barsak motilitesinin düzenlenmesinde parasempatik sistem tek düzenleyici değildir; sinir uçlarından salıverilen ve parakrin hücrelerden salgılanan serotonin, eksitatör peptidler ve barsak hormonları da motiliteyi etkilerler. Parasempatomimetiklerin sindirim kanalının salgıları üzerindeki etkilerine aşağıda değinilmiştir.

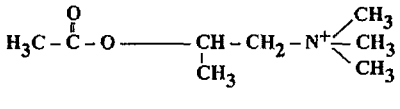
Göz: Olağan dozlarda sistemik olarak uygulandıklarında göz üzerindeki etkileri belirgin değildir. Solüsyonlarının göze lokal uygulanması aşağıdaki etkileri oluşturur. İrisin sirküler kasını kasarak pupillayı büzerler ve **miyozis** yaparlar. Bunun sonucu irisin kalınlığı azaldığı için iridokorneal açı genişler, aköz hümörün Schlemm kanalına akışı kolaylaşır ve glokom krizi gibi durumlarda yükselmiş olan göziçi basıncı düşer. Bazen silyer kasın fazla kasılması sonucu lensin öne doğru fazla ilerlemesi ve pupillayı arkadan kapaması, arka kameradan ön kameraya aköz hümör akışını engelleyebilir; bu olaya **pupiller blok** adı verilir. Pupiller blok ve lensin öne gelmesiyle iridokorneal açının daralması paradoksik olarak göz–içi basıncını yükseltebilir.

Silyer kasları kasarlar; bu kas halka (kasnak) şeklinde ve lensin kenarının çepeçevre çok sayıda lifle bağlanmış olduğu bir düz kastır. Kasılma nedeniyle halkanın çapı küçülür, lensin kenarları üzerindeki gerginlik azalır, lens bombeleşir ve optik kırıcılığı artar. Göz yakın görmeye ayarlanmış duruma sokulur, **geçici** (akomodatif) **miyopluk** (özellikle gençlerde) oluşur ve uzak görme bozulur. Silyer kasın kasılmasına **akomodasyon spazmı** adı verilir. Göze lokal olarak uygulanmaları, **konjonktiva damarlarında vazodilatasyona** ve göz kızarmasına da neden olabilir.

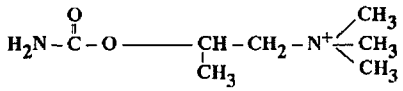
Dış salgı bezleri: Tükrük bezlerinin bol ve sulu salya salgılamasına neden olurlar (**hipersalivasyon**). Mide mukazasından asid, pepsin ve musin salgılanmasını artırırlar; bu etkide kısmen midede gastrin salgılanmasını artırmaları rol oynar. Barsak mukozası bezleri ile pankreasın ekzokrin salgısını da artırırlar. Pankreas suyu içinde tripsin, lipaz ve amilaz konsantrasyonunu yükseltirler.



Asetilkolin

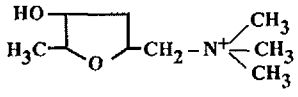


Metakolin

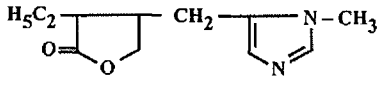


Betanekol

Şekil 71.1. Asetilkolin ve kolin esteri veya alkaloid türü diğer parasempatomimetik ilaçların kimyasal yapıları. Betanekol formülünde kesik çizginin solunda kalan grup karbamil grubudur; diğer kolin esterlerindeki asetil grubunun yerini betanekol'da bu grup almıştır.



Muskarin



Pilokarpin

Solunum yolları üzerindeki mukoza bezlerinin salgısını artırırlar; bu etkileri ve bronkospazm yapmaları sonucu hava yollarının hava akışına karşı direncini yükseltirler. Özellikle astmalı hastalarda, solunum güçlüğüne neden olabilirler. Toksik dozlarda bronş bezlerinden aşırı salgılama ve akciğer ödemi oluştururlar. Burun mukozasındaki bezler, bu ilaçlara oldukça duyarlıdırlar; ufak dozda bile belirgin burun akması (rinore) yaparlar. Ter bezlerinin ve göz yaşı bezlerinin salgısını da artırılar. **Terlemeye** ve **göz yaşı akmasına** (**lakrimasyona**) neden olurlar.

Diğer düz kaslı organlar: Mesanenin **çeper (detrusor)** kasını kasarlar ve kapasitesini azaltırlar; fakat mesanenin **trigon kasının** ve **sfinkterinin** tonusunu düşürürler. Yüksek dozda, istek–dışı miksiyona neden olabilirler. Ureterlerin tonusunu ve peristaltik kasılmalarını artırırlar. Ancak ureter peristaltizminin sürdürülmesinde ve düzenlenmesinde parasempatik sistemden ziyade lokal prostaglandin sentezinin önemli rol oynadığına inanılmaktadır.

Bronş düz kaslarını büzerler ve **bronkospazma** neden olabilirler. Özellikle bronşiyal astmalı hastalar bu etkiye karşı duyarlıdırlar ve bu ilaçlar astma krizini tetikleyebilirler. Safra kesesi ve safra yollarında büzülme yapabilirler; ancak bunların motilitesinin düzenlenmesinde kolesistokinin ve benzeri barsak hormonlarının katkısı daha fazladır.

SSS üzerine etkileri: Asetilkolin ve kolin esteri diğer ilaçlar kuvaterner amonyum grubu içerdikleri için kan–beyin engelini geçemezler. Alkaloidler ve bazı antikolinesterazlar SSS'ine geçerler. Parasempatomimetik alkaloidler mutad dozlarda belirgin bir santral etki yapamazlar. Deneysel olarak kedilerde intravenöz yoldan verildiklerinde ufak dozlarda bile korteksin elektriksel aktivitesini artırırlar ve EEG'de desenkronizasyon yaparlar. Bu etki atropin tarafından önlenir. Elektriksel uyanç (arousal) denilen bu olaya, davranışsal uyanç eşlik etmez. SSS'ne geçebilenler, insana aşırı dozda verildiklerinde, ileride antikolinesteraz ilaçlar için belirtilen santral etkileri yapabilirler.

1. KOLİN ESTERLERİ

Asetilkolin: Vücutta SSS'de ve periferde nöromediyatör olarak yaygın ve önemli rol oynadığı halde **ilaç olarak pek kullanılmaz.** İlaç olarak değerinin düşük olmasının başlıca nedenleri vücutta çabuk yıkılması ve etkisinin seçici olmamasıdır.

Ağız yolundan etkisizdir. İntravenöz yoldan 20–100 mg dozunda verildiğinde sadece muskarinik etki oluşturur. Deney hayvanlarına atropin verildikten sonra uygulanan yüksek dozlarda nikotinik etkiler meydana getirir, bu arada kan basıncında belirgin yükselme yapabilir. Neostigmin veya diğer bir antikolinesteraz ilaç alan hastalarda, etkinliği ve etki süresi artar.

Katarakt ekstraksiyonu ve gözün ön segmentindeki diğer ameliyatlarda çabuk miyozis oluşturmak için %3 mannitol içeren %1'lik solüsyonu göz içine injekte edilerek kullanılabilir.

Betanekol, karbakol (karbamilkolin) ve **metakolin:** Bu üç muskarinik agonist ilacın farmakolojik etki profili Tablo 71.1'de gösterilmiş ve kısıtlı olan kullanılış yerlerine Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 1148). Türkiyede karbakolun göze injeksiyon preparatı dışında preparatları bulunmaz.

2. PARASEMPATOMİMETİK ALKALOİDLER VE SENTETİK BENZERLERİ

Parasempatomimetik etkinlik gösteren başlıca üç alkaloid vardır: pilokarpin, muskarin ve arekolin. Bunlardan ilaç olarak sadece ilki kullanılır. Arekolin'e yapıca benzeyen aseklidin adlı sentetik bir ilaç, pilokarpin gibi, oftalmik solüsyon halinde, glokomlu hastalarda göziçi basıncını düşürmek için kullanılır.

Pilokarpin: Güney Amerika'da yetişen Pilocarpus jaborandi adlı sarmaşık türü bir bitkinin yapraklarından elde edilir; nitrat veya hidroklorür tuzu kullanılır.

Pilokarpin, efektör organlar üzerindeki muskarinik etkilerine ilave olarak otonom gangliyonlar ve adrenal medulla üzerinde de stimülan etki yapar. Bu etkisi, gangliyon hücrelerinde aşırımdan sorumlu nikotinik reseptörlerin değil, muskarinik M_1 reseptörlerin uyarılmasına bağlıdır; bunlara karşı afinitesi, M_2 ve M_3 alttipi reseptörlere karşı olandan biraz daha fazladır. Pilokarpin gangliyonların ve

TABLO 71.1
Kolin esterlerinin çeşitli sistemler üzerindeki muskarinik etkinliklerinin, nikotinik etki potansiyellerinin ve kolinesterazlara dayanıklılıklarının karşılaştırılması

İlaç	Kardiyo–vasküler sistem	G–İ sistem	Mesane	Nikotinik etki	Kolinesterazlara dayanıklılık
Asetilkolin	++	++	++	++	–
Betanekol	+	+++	+++	–	+++
Metakolin	+++	++	++	+	+
Karbakol	+	++	++	+++	+++

adrenal medulla kromafin hücrelerinin muskarinik reseptörlerini, özellikle gangliyon bloke edici bir ilaçla nikotinik reseptörler önceden bloke edilmişse, daha fazla aktive eder ve bu hücrelerden katekolamin salıverir.

Pilokarpin'in en belirgin etkisi ter bezleri üzerindedir. 10–15 mg s.k. dozunda verildiğinde bol terleme yapar ve ter kaybı bazen 2–3 litreyi bulabilir. Ciltiçine ufak miktarda injekte edildiğinde, injeksiyon yerinde lokal terleme ve kızarıklık yapar; bu etkiler atropin tarafından bloke edilir; fakat postgangliyonik sempatik sinirler kesilmek suretiyle denervasyon yapılmış bir bölgede pilokarpin sözü edilen etkileri oluşturmaz. Bu durum, hiç olmazsa bazı yerlerde pilokarpin'in kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini artırmak suretiyle etki yapabileceğini düşündürür. Diğer dış salgı bezlerinin salgılamasını da artırır. Tükrük bezleri ve mide salgı bezleri üzerindeki etkinliği oldukça belirgindir. Düz kaslı organlarda, olağan muskarinik etkileri oluşturur.

Göze lokal uygulandığında miyozis ve akomodasyon spazmı yapar; göziçi basıncını, silyer prosesuslarda yaptığı geçici vazodilatasyon ve ona bağlı aköz hümör salgılanmasının artması nedeniyle kısa bir süre için yükseltir; daha sonra beklenen düşme oluşur. Düşme, miyozis nedeniyle iris kitlesinin ortaya çekilmesi ve böylece irisin kalınlığının azalması sonucu, iridokorneal açının açılmasına ve buradaki trabeküler ağ içinden Schlemm kanalı aracılığı ile venöz dolaşıma aköz hümör drenajının artmasına bağlıdır. Miyotik etkisi, göze damlatılmasından 15–30 dakika sonra başlar ve 3–4 saat kadar sürer. **Açık–açılı glokomun** başlangıç ve idame tedavisinde, sekonder glokomun kronik tedavisinde ve **akut dar–açılı glokomun**, diğer adıyla açı kapanması ("angle closure") glokomun acil tedavisinde en tercih edilen miyotik ilaçtır. Son indikasyonda oral asetazolamid ile veya onun lokal uygulanan bir benzeri (dorzolamid gibi) ile birlikte kullanılır. Yaptığı akomodasyon spazmı, miyotik etkisinden daha kısa sürer.

Kardiyovasküler sistemde damar yatakları üzerindeki direkt vazodilatör etkisi önemsiz derecededir.

Pilokarpin hidroklorür (veya nitrat) **oftalmolojide** %1–6'lık solüsyon halinde, göze günde 3–6 (genellikle 4) kez damlatılmak suretiyle kullanılır (bak s. 955X). Önce %1–2'lik solüsyonla başlamak ve düşük konsantrasyonla sonuç alınırsa gereksiz yere yüksek konsantrasyonlu solüsyonu kullanmamak gerekir. Gözü koyu renkli olanlarda, açık renkli olanlardan daha yüksek konsantrasyonlu solüsyon kullanılmalıdır; bunun nedeni iristeki pigmentin irise giren ilacı bağlamasıdır. Parasempatolitik ilaçların ve gangliyon blokörlerinin yan tesirlerini düzeltmek amacıyla, bazen ağız veya ciltaltından 5–10 mg dozunda kullanılır.

Muskarin: İlk olarak Amanita muscaria adlı mantarlardan elde edilmiş olan bir alkaloiddir. Daha sonra İnocybe ve Clitocybe türü mantar çeşitlerinde çok daha fazla bulunduğu anlaşılmıştır. Diğer parasempatomimetik alkaloidler tersiyer amin yapısında oldukları halde bu alkaloid kuvaterner amindir. Sözü edilen mantar türleri zehirlidir. Muskarin, ufak dozlarda verildiğinde efektör hücrelerin muskarinik reseptörlerini etkileyerek olağan parasempatomimetik etkileri oluşturur. Doz yükseltildiğinde, otonomik gangliyonları ve adrenal medullayı hem nikotinik reseptörler ve hem de muskarinik reseptörler üzerinden etkiler. Bu etkiler sırasıyla gangliyon bloke edici ilaçlar ve atropin tarafından bloke edilir.

Muskarin tıpta ilaç olarak kullanılmaz. Deney hayvanlarında farmakolojik inceleme aracı olarak kullanılır.

Arekolin: Areca catechu bitkisinin sert kabuklu (ceviz gibi) meyvelerinden (betel nut'tan) elde edilen bir alkaloiddir. Muskarinik etkisi yanında belirgin nikotinik etki de gösterir. SSS'ni eksite eder ve öfori oluşturur. SSS'deki **öğrenme ve bellek fonksiyonları** ile ilgili M_1 alttipi reseptörleri görece selektif bir şekilde etkileyerek bu fonksiyonları artırabilir.

Aseklidin: Yapıca arekolin'e benzeyen sentetik bir ilaçtır. Yüzde 0.5–2'lik solüsyon halinde, pilokarpin gibi, glokom tedavisinde kullanılır. Yeterli derecede miyozis ve hafif derecede akomodasyon spazmı yapar.

Oksotremorin: Sentetik bir muskarinik ilaçtır. Beyinde striatum'daki muskarinik reseptörleri oldukça selektif bir şekilde uyarır; tremor, ataksi ve rijidite gibi Parkinson hastalığında görülene benzer belirtiler oluşturur. Deney hayvanlarında yeni sentez edilen ilaçların antiparkinson etki yönünden taranması amacıyla "deneysel Parkinson hastalığı" modeli oluşturmak için kullanılır.

PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLARIN KULLANILIŞI

İleride antikolinesteraz ilaçlarla birlikte o bölümün sonunda belirtilmiştir.

MANTAR ZEHİRLENMELERİ (MİSETİZM)

Bazı mantar türlerinin zehirli oldukları çok eskiden beri bilinir. Mantar zehirlenmeleri ülkemizde de arada sırada olur ve A. phalloides grubundakilere bağlı olanlar bazen aynı yemekten yiyen ailelerin tüm bireylerinin ölümü ile sonuçlanır. Mantarın yemek yaparken kaynatılması genel-

likle içindeki toksine dokunmaz. Mantarların taksonomisi ve içerdikleri zehirlerin nitelikleri konusunda son yıllarda ayrıntılı incelemeler yapılmıştır. Toksik mantarlardan bazılarının muskarin'in kaynağı olması nedeniyle, farmakoloji kitaplarında parasempatomimetik ilaçlar ile ilgili bölümde mantar zehirlenmesine değinilmesi gelenek olmuştur. Ancak muskarin içeren mantarlar zehirlenme yapan mantar türlerinin sadece küçük bir grubunu oluştururlar. Başka toksik maddeleri içermeleri nedeniyle zehirlenme yapan ve yaptıkları zehirlenme genellikle daha ciddi belirtiler gösteren daha birçok mantar türü vardır. Öte yandan pekçok mantar türü zehirlenme yapmaz ve bunlardan bazıları lezzetli besin maddeleridir, ormanlardan veya kırlardan toplanarak ya da kültürü yapılarak besin olarak kullanılırlar. Dünyada varolan 2.000'den fazla mantar türünden insana zehirli olan yaklaşık 50 türdür. Zehirli mantarların ülkemizde tıbbi önemi fazladır ve her yıl birkaç yüz ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Yerli zehirli mantarlar üzerinde henüz yeterli derecede araştırma yapılmamıştır.

Yenen mantarlar içindeki toksinler genel etki tiplerine göre 4 grupta toplanırlar: (i) Protoplazmik zehirler: Hücrede yaygın bir tahribat yaparlar ve bunu organ yetmezlikleri izler (amanitinler ve falloidin gibi), (ii) Nörotoksinler: bol terleme, halüsinasyonlar, eksitasyon, depresyon, spastik kolon, konvülsiyonlar ve koma gibi nörolojik bozukluklara neden olurlar, (iii) Mide-barsak kanalını tahriş eden toksinler: Bulantı, kusma, karın krampı ve ishal yaparlar ve (iv) Disulfiram-benzeri etki gösterenler: Alkollü içki alındığında disülfiram-benzeri reaksiyona (bkz. 61. Konu) neden olurlar; alkol alınmazsa zehirlenmenin farkına varılmaz.

Mantar zehirlenmelerinde belirtiler **mantarın türüne göre önemli ölçüde değişir.** Ancak türün saptanması için, yenen mantarın örneğinin bulunması ve bulunsa bile onun ne tür bir mantar olduğunun saptanması tedaviyi yapacak hekim için zordur. Tedavide ilk yapılması gereken işlem hastanın kusturulması, mide yıkanması ve mideye, aktif kömür uygulanmasıdır. Bunu izleyen tedavi programının saptanması ve prognozun kestirilmesi, zehirlenme belirtilerine dayanan **aşağıdaki sınıflandırma**ya göre yapılır: (i) Yenildikten sonra iki saat içinde (çabuk) belirti veren mantarlar (alkol alındığında hemen başlayan zehirlenme yapan mantarlar da bu gruba girerler). (ii) Yenildikten 2–6 saat sonra veya daha geç belirti veren mantarlar.

Çabuk belirti veren mantarlarla olan zehirlenmelerde sadece semptomatik nitelikte tutucu tedavi yapılır ve prognoz genellikle iyidir. Geç belirti veren mantarlarla zehirlenmelerde ise hastanın durumu genellikle ciddidir ve ölüm insidensi yüksektir.

1. Çabuk başlayan mantar zehirlenmeleri

Egemen olan semptomların niteliğine göre bu tür zehirlenme yapan mantarlar aşağıdaki alt-gruplara ayrılırlar: **(i) Parasempatomimetik aşırı etkinlik oluşturanlar: İnocybe ve Clitocybe** türü mantarlar fazla miktarda **muskarin** içerdiklerinden bu tip zehirlenmelere yol açarlar. Belirtiler, vücutta muskarinik kolinerjik reseptörlerin aşırı derecede uyarılmasına bağlıdır: bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, aşırı salya, burun ve göz yaşı akması ve terleme olur; bazen bradikardi, baş dönmesi, belirgin hipotansiyon ve görme bozuklukları meydana gelir. Sayılan belirtiler 15–60 dakika içinde ortaya çıkarlar. Antidot olarak 30 dakikada bir 1–2 mg **parenteral atropin** uygulanır.

(ii) Uyku oluşturmaksızın öfori, deliryum ve halüsinasyon oluşturanlar: Psilocybe, Conocybe ve Inocybe türlerinin bazıları, **Copelendia, Panaeolus** ve **Gymnopilus** türleri, içerdikleri **psilosibin** ve **psilosin** adlı 4–hidroksitriptamin türevi psikoaktif alkaloidlerden dolayı, bu tür zehirlenme yaparlar. Belirtileri genellikle 2–4 saat kadar sürer; tedavi etmek gerekirse parenteral **diazepam** veya **nöroleptik** bir ilaç uygulanır.

(iii) Deliryum, eksitasyon veya halüsinasyonlarla birlikte uyku (veya koma) oluşturanlar: Amanita muscaria ve diğer bazı Amanita türleri bu tip zehirlenme yaparlar. Bunlar düşük miktarda muskarin içerirler; zehirlenme belirtileri **ibotenik asid'e** (izoksazol türevi bir amino asid) ve onun dekarboksilasyon ürünü olan **musimol'a** ve benzeri maddelere bağlıdır. Anılan maddelerin temel özelliği musimolun GABA reseptör agonisti ve diğerlerinin glutamat reseptör agonisti olmalarıdır.Zehirlenme belirtileri atropin zehirlenmesine benzer, fakat fizostigmin ile düzelmezler. Tedavi yapılmadığı takdirde 6–9 saatte geçerler. Çocuklarda ağır zehirlenmelerde tonik–klonik konvülsiyonlar ve koma oluşabilir. Bu tür mantarlara karşı **antidot yoktur.** Atropin kontrindikedir; deliryumu artırabilir.

(iv) Disulfiram–benzeri reaksiyon oluşturanlar: Bu grupta, yenen mantarlardan Coprinus atramentarius bulunur. İçerdiği **koprin** adlı zehirden vücutta oluşan bir madde, aldehid dehidrojenaz enzimini inhibe eder; mantar yenildikten sonra 2–3 saat içinde alkol içildiğinde disulfiram–benzeri reaksiyona (asetaldehid sendromuna) neden olur (bkz. 61. Konu).

(v) Yalın gastroenterit şeklinde irritasyon yapanlar: Bunlar yenildikten sonra 3 saat içinde, değişik şiddette gastroenterit yaparlar. Ağır olgularda bulantı ve diyare nedeniyle su ve tuz kaybı olabilir; bunun düzeltilmesi gerekebilir. Gastrointestinal bozuklar hepatotoksik mantarlarla olan zehirlenmelerin başlangıç döneminde de görülür.

2. Geç başlayan mantar zehirlenmeleri

Bu tür zehirlenme yapan mantarların başlıcaları şunlardır:

(i) Amanita phalloides, Amanita verna, Amanita virosa ve diğer Galerina grubu mantarlar : Toksik etki, içerdikleri **siklik peptidlere** (falloidin'e ve amanitinlere, özellikle alfa–amanitin'e) bağlıdır. **Falloidin** bir siklik heptapeptiddir ve toksisitesi molekülünün indol halkasındaki kükürdün tiyoamid bağından ileri gelir. Bu madde zehirlenmenin başlangıç döneminde ortaya çıkan akut gastroenterit'e neden olur. **Alfa–amanitin** ısıya dayanıklı ve molekül ağırlığı 900 dalton dolayında olan siklik bir **oktapeptid**dir; ölüme yol açan ağır karaciğer, böbrek ve beyin harabiyetinden sorumludur. Mantarla zehirlenenlerde idrarda ve plazmada amanitinlerin saptanması için ^{3}H-radyoimmünoesey (RİA) test kitleri Batı ülkelerinde tanı için kullanılmaktadır. Toksinin subnanogram miktarlarını gösterebilir. Taze A. phalloides'in 1g'ında yaklaşık 0.2–0.4 mg kadar alfa–amanitin bulunur. Bu madde mide–barsak kanalından kolayca absorbe edilir; plazma proteinlerine çok zayıf şekilde bağlanır. Hücrelerin içine kolayca girer, karaciğer hücresine

fizyolojik koşullarda safra asidlerinin transportunu yapan taşıma sistemi aracılığı ile girerek orada toplanır. Sitotoksik etkisi, hücre çekirdeğinde **RNA polimeraz II enzimini** inhibe etmesine ve böylece mRNA ve protein sentezini bozmasına bağlıdır; sonuçta nekroza neden olur. Karaciğerde sentrilobüler nekrozdan önce yağlı dejenerasyon ve kanama yapar. Alfa-amanitinin absorbe edilen miktarının yaklaşık %60'ı karaciğer hücrelerinden safra içine atılır, barsaktan tekrar absorbe edilerek **enterohepatik dolanıma** girer; bu durum toksine maruz kalma süresini uzatır. Böbreklerde proksimal ve distal tübül hücrelerini vurur.

A. phalloides şapkası zeytin yeşili renkli ve şapkasının altındaki lamelleri beyaz renkli olan ve sapının alt kısmında "etekliği" bulunan bir mantardır; bu mantarın 3 tanesi (yaklaşık 50 g) insanı öldürmeye yeterlidir. Bu gruptaki (Galerina türü) diğer mantarlardan bazıları A. verna, A. ocreata ve A. virosa'dır. Adı geçen dört tür mantar, ölümle biten mantar zehirlenmelerinin %90' dan fazlasından sorumludur.

A. phalloides grubu mantarlara bağlı zehirlenmede klinik yönden **üç dönem** ayırt edilir. **Başlangıç dönemi** belirtileri, yukarıda değinilen çabuk başlayan mantar zehirlenmelerinin ilk tipinde görülenlere benzer; kusma, şiddetli sulu diyare, karın krampı ve dehidratasyon oluşur. Ancak ilkinden farklı olarak bu belirtiler genellikle mantarın yenmesinden 8–12 saat sonra ortaya çıkarlar. Belirtilerin geç başlaması zehirlenmenin tipini saptamada yardımcı olur. Mantar yenildikten 24–48 saat sonra gelen **ikinci dönemde** yukarıda sayılan belirtiler hafifleyip kaybolur ve hasta görünüşe göre asemptomatik hale gelir. Ancak biyokimyasal inceleme yapılırsa karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmaya başladığı (serum transaminazlarının ve bilirubin düzeyinin yükselmeye başladığı, protrombin zamanının uzadığı) ve bunların ardından böbrek fonksiyon bozukluklarının (serum kreatinin ve kan üre azotu düzeyinin yükselmesi gibi) ortaya çıktığı görülür. Bu **asemptomatik dönem** 2–6 gün kadar sürer; sadece klinik semptomlara bakan hekimlerin hastayı bu dönemde şifa nedeniyle taburcu ettiği görülmüştür. Son dönem olan **üçüncü döneme** geçiş çok hızlı ve çarpıcı bir şekilde olabilir. Bu dönemde karaciğer nekrozu nedeniyle sarılık, ensefalopati, koagülopati ve hipoglisemi görülür. Ensefalopatide karaciğer yetmezliği yanında, toksinin beyin hücrelerini direkt olarak zedelemesi de rol oynar. **Akut karaciğer yetmezliğine**, hepatorenal sendrom sonucu oluşan ve ayrıca alfa-amanitin'in direkt nefrotoksik etkisi sonucu oluşan **akut böbrek yetmezliği** belirtileri (oligüri, anüri vb. gibi) eşlik eder. Bu olaylar nedeniyle ölüm olasılığı yüksektir. Olguların yaklaşık 1/3'ü bir hafta içinde ölür. Akut dönemi atlatanlarda kronik aktif hepatit gelişebilir.

A. phalloides grubu mantar zehirlenmelerinin **antidotu yoktur**; semptoma dönük ve destekleyici tedavi uygulanır. **Tedavi ilkeleri** aşağıdaki gibidir: (i) Toksin kana geçmeden önce mantarın gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması, (ii) Sıvı ve elektrolit replasmanı yapılması, alkalozun ve hipogliseminin düzeltilmesi, (iii) Amanita toksinlerinin kan ve dokulardan uzaklaştırılması, (iv) Toksin'in enterohepatik dolanımının önlenmesi, (v) Karaciğer ve diğer organların amanitinlerin ve metabolitlerinin sitotoksik etkisinden korunması ve karaciğer yetmezliğine bağlı koagülopati ve ensefalopati ile akut böbrek yetmezliğinin düzeltilmesi.

Bu ilkelere uygun olarak başlangıçta aşağıdaki tedavi yöntemleri uygulanmalıdır: (i) Midenin Gaucher (Ewald) borusu ile yıkanması. Eğer ilk 6–8 saat içinde yapılırsa yararı fazladır. (ii) Nazogastrik boru ile 50 g aktif kömür verilmesi, (iii) Akut gastroenterit sonucu kaybolan sıvı ve elektroliti yerine koymak ve metabolik alkalozu düzeltmek için parenteral sıvı verilmesi. (iv) Günde 300.000 U–1.000.000 U/kg dozunda i.v. infüzyonla **kristalize penisilin G** verilmesi ve aynı zamanda günde toplam 20 mg/kg dozunda 4 keze bölünerek her biri iki saat süren i.v. infüzyonla **silibinin** verilmesi. Klinik denemeler yüksek doz penisilin G'nin terapötik değerini kanıtlamakla beraber antidotal etki mekanizması tam olarak belli değildir. Toksinleri bağladığı, hücre içine girmesini engellediği ve onların hücre içindeki etkinliğini azalttığı ileri sürülmüştür. Silibinin uygulanması, penisilin G'nin antidotal etkinliğini artırır. Silibinin, Silybum marinum bitkisinden elde edilen bir flavolignon olan **silimarin** maddesinin suda çözünen disodyum tuzu preparatıdır. Karaciğeri koruyucu etkisinin mekanizması belli değildir. Amanitinlerin enterohepatik dolanımını engellediği, gerek falloidinin ve gerekse alfa-amanitinin hepatosit membranına bağlanmasını ve hücreye girişini engellediği deneysel incelemelerde gösterilmiştir. Hepatoprotektif etkisi olduğu ileri sürülen diğer bir madde, Krebs siklusuna dahil bir enzimin koenzimi olan **tioktik asid** (α-lipoik asid)' dir. Yavaş i.v. injeksiyonla günde 4 kez 200 mg dozunda verilir. Terapötik değeri tartışmalıdır. (v) İntavenöz olarak yüksek dozda (günde 10–40 mg) **deksametazon** verilebilir. Koagülopatiye karşı **i.v. K_1 vitamini** (günde 20–40mg) verilir (bkz. 45. Konu). Hipoglisemiye karşı **%10 dekstroz solüsyonu** infüze edilir. Hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun yararı tartışmalıdır. Olanak varsa **karaciğer transplantasyonu** indikedir.

Belirgin **karaciğer ve böbrek zedelenmesi belirtileri ortaya çıktığında** hastanın intravasküler hacmini ve santral ven basıncını kontrol altında tutmak için Foley ve Swan-Ganz kateteri yerleştirilir. Beyin ödemi tehlikesi nedeniyle bu dönemde kristaloid sölüsyonu verilmesi minimum düzeyde tutulur. Ağızdan laktuloz ve neomisin verilerek ensefalopati önlenmeye çalışılır.

(ii) Cortinarius grubu mantarlar: Latent periyodu en uzun (3–17 gün) olan zehirlenmelere neden olurlar. Nefrotoksik etki gösterirler. Aşırı polidipsi, başlangıçta poliyüri ve sonra anüri patognomonik bulgulardır. Destekleyici tedavi uygulanır. Zehirlenme fatal olabilir.

(iii) Gyromitra türleri: Bazı kimselerde monometilhidrazin'e dönüştürülen prekürsör bir toksin içerir. Adı geçen hidrazin türevi roket yakıtlarında da bulunur. Prekürsör toksin uçucudur ve suda çözünür. Bu nedenle kurutulmuş mantar veya suda kaynatılıp suyu atılan mantar zehirliliğini kaybeder. Hepatotoksik etken, toksik dozdaki izoniazid gibi pridoksin antimetabolitidir. Gyromitra türleri ile zehirlenmeler Doğu Avrupa ülkelerinde sık görülür ve mantar zehirlenmesine bağlı ölümlerin bu bölgede 1/3'ü Gyromitra türlerine bağlıdır.

3. Fazla incelenmemiş toksik mantarlar

Zehirlenmeye neden olduğu nadiren bildirilen ve toksinin niteliği fazla incelenmemiş olan bazı mantar türleri

ile oluşturdukları başlıca toksik belirtiler Kitabın 2. Baskı 3. Cildinde belirtilmiştir.

II. Antikolinesteraz İlaçlar

Özgül farmakolojik etkilerini sinaps ve kavşaklardaki asetilkolinesterazı inhibe ederek oluştururlar. Bu suretle bütün kolinerjik kavşak ve sinapslarda asetilkolin birikmesine neden olurlar; bundan dolayı parasempatomimetik (muskarinik) etkilere ilave olarak nikotinik etkiler de oluştururlar. **Sempatik ve parasempatik gangliyonları ve çizgili kasları** stimüle ederler. Damar yataklarının çoğunda olduğu gibi, muskarinik reseptör içeren, fakat kolinerjik siniri olmayan yapılarda asetilkolin salıverilmesi ve birikmesi söz konusu olmadığından onları doğrudan etkileyemezler; ancak yüksek dozda sempatik ve parasempatik gangliyonları stimüle ederek dolaylı bir şekilde etkileyebilirler. Psödokolinesterazı da inhibe ettiklerinden ilaç olarak verilip kan dolaşımına geçen asetilkolin ve bu enzimle yıkılabilen diğer kolin esteri ilaçların etkisini potansiyalize ederler.

Asetikolinesteraz enzimi molekülü üzerindeki aktif merkez, nikotinik reseptörün bağlanma yerine yapı ve konformasyonca benzediğinden, antikolinesteraz ilaçların bazıları nikotinik reseptörlere de yüksek afinite gösterirler; böylece neostigmin gibi ilaçlar, nikotinik reseptörleri, özellikle çizgili kaslardakileri, **kısmen direkt olarak** stimüle edebilirler. Aşırı dozda ise sinaps veya kavşaklarda fazla asetilkolin birikmesine bağlı nikotinik **reseptör desensitizasyonu** sonucu bu reseptörleri başlangıçtaki kısa süreli stimülasyondan sonra bloke ederler. Denerve edilmiş çizgili kaslarda veya gangliyonlarda, direkt etkisi olanlar hariç, antikolinesteraz ilaçlar etkisizdir. Muskarinik reseptörleri direkt olarak etkileyebildikleri gösterilmemiştir; silyer parasempatik gangliyonektomi yapılmış göz gibi, muskarinik reseptörlü, denerve edilmiş efektör organlarda bütün antikolinesteraz ilaçlar etkisizdirler.

Bu ilaçlar psödokolinesterazı da inhibe ederler; fakat etkilerinin oluşmasında bunun katkısı pek yoktur. Bu enzimin inhibisyonu süksinilkolin, kokain ve prokain gibi plazma ve karaciğerde psödokolinesterazlar tarafından inaktive edilen ilaçların etkinliğini ve etki süresini artırır.

Kolinerjik kavşak ve sinapslarda asetilkolinesteraz enzimi bakımından güvenlilik marjı oldukça yüksektir; antikolinesteraz ilaçların, etki oluşturabilmeleri için, bu yerlerde varolan asetilkolinesterazın genellikle **en az %50–90'ını inhibe etmeleri** gerekir. Toksik tesirlerin ortaya çıkması için, asetilkolinesteraz etkinliğindeki değişmenin bir göstergesi olan eritrosit asetilkolinesteraz etkinliğinin %50'nin altına düşmesi gerektiği saptanmıştır.

Asetilkolinesteraz (AchE) molekülü ve asetilkolin ve inhibitör ilaçlarla etkileşmesi: AchE her biri bir aktif nokta içeren monomerlerin yaptığı oligomer şeklinde bulunur. Enzimin bazı formları **tek bir monomer** şeklinde veya 2 ya da 4 monomerden oluşan **homooligomer** şeklindedir. G1, G2 ve G4 diye adlandırılan üç farklı moleküler şekli vardır. Periferik sinaps ve kavşaklarda G2 ve G4 şekli bulunur. Ayrıca, katalitik–olmayan (yapısal) alt–birimlere (kolajen benzeri "kuyruk" alt–birimi gibi) bağlanmış genellikle 4 katalitik monomerden oluşan **oligoheteromer** şekilleri de vardır. Oligoheteromer şekillerinin molekül ağırlığı 1000 kDa'ya yaklaşır. AchE'nin sentezini tek bir gen düzenler ve bu, psödokolinesteraz geninden farklıdır.

AchE molekülleri, kolinerjik sinaps ve kavşaklarda pre– ve postsinaptik membranın genellikle dış yüzüne bağlanmış olarak bulunurlar. Asetilkolin molekülünün bağlandığı **aktif merkez**, AchE molekülünün 3– boyutlu yapısı içinde 20Å derinliğinde bir **boğazın dibinde**dir. Bu merkezin kritik noktaları, yapısına katılan histidin'in imidazol grubu, glutamatın karboksil ve serin'in hidroksil grubudur (**katalitik triad**). Diğer iki grubun katkısıyla oluşan bir elektriksel yük transfer sistemi, **serinin hidroksil grubu**nu yüksek derecede nükleofilik hale getirir. Kolin esterinin ester bağının kırılmasında bu **nükleofilik grup** rol oynar ve **nükleofilik "atak"** sonucu kırılma sırasında serin, substratın asil grubunu (örneğin asetilkolinin asetil grubunu) geçici olarak kendine bağlar. Karbamilli antikolinesterazlar serini geçici olarak karbamoyl'larlar. Fosfatlı asetilkolinesterazlar ise fosforile ederler; ancak fosfatlanmış serinden fosfatın ayrılması ve aktif merkezin reaktivasyonu çok yavaş olur veya hiç olmaz; bu nedenle organofosfatlar enzimi geri-dönüşsüz biçimde inhibe ederler. Boğazın tabanında, ayrıca kolin bağlanma yeri (**katyonik nokta**) ve asil (örneğin asetil) cebi (**anyonik nokta**) vardır.

Asetilkolinesteraz **çok verimli çalışan** bir enzimdir ve bir tek molekülü dakikada 600.000 asetilkolin molekülünü hidroliz eder. Bu nedenle, kolinerjik uçtan bir impulsun sinir ucunu depolarize etmesi sonucu bir kezde "yıldırım" hızıyla salıverilen binlerce veya onbinlerce asetilkolin molekülü 1 milisaniyeden kısa bir süre içinde tamamiyle yıkılır. Böylece postsinaptik membran, arkadan gelen ikinci impuls asetilkolin salıverilmesi yapmadan önce tertemiz hale gelir, bu impulsun salıvereceği asetilkolin molekülleri reseptörleri serbest ("temiz") bulur; postsinaptik membranın desensitizasyonu böylece önlenmiş olur.

Antikolinesteraz ilaç tipleri

Bu ilaçların farmakolojik etki profili enzimin aktif merkezi ile olan etkileşme mekanizmalarına ve özellikle inhibisyonun **geri-dönüşlü** (reversibl) veya **geri-dönüşsüz** (irreversibl) olmasına göre farklılık gösterirler. Buna göre geri-dönüşlü ve geri-dönüşsüz inhibitörler olarak iki gruba ayrılırlar.

1. Geri-dönüşlü inhibitörler: Bunların önemli bir grubu karbamik asidin substitüe fenil veya piridin grubu içeren bazlarla yaptığı esterler olan **karbamatlar**dır. Örnekleri **fizostigmin, neostigmin, piridostigmin, ambenonyum, distigmin** ve **edrofonyum**'dur. İlki hariç, kuvaterner amin grubu içerirler. Fizostigmin bir tersiyer amin'dir; ancak etkin şeklinin, sulu ortamda iyonizasyon sonucu oluşan protonlanmış, kuvaterner amin fraksiyonu olduğu sanılmaktadır. Nitekim fizostigmin'in inhibitör etkinliği ortamın pH'si yükseldiği oranda azalır. pH yükselmesi bu ilacın iyonizasyonunu (kuvaternerizasyonunu) azaltır.

Söz konusu karbamatlar, tıpkı bazı kolin esterleri gibi, kolinesterazların substratıdırlar. Böylece asetilkolin ile enzimin aktif merkezine karşı yarışırlar. Kuvaterner azot grupları ile aktif merkezin anyonik noktasına tutunurlar,

karbamil grupları ile ise enzimin esteratik («asil bağlayan») noktasına kovalent biçimde bağlanırlar. Bu sırada molekülde ester bağı kırılır ve baz kısmı ayrılır; sonuçta enzim **karbamillenmiş** olur. Asetilkolin'in enzimle etkileşmesi sonucu oluşan asetil–enzim kompleksi çok çabuk hidroliz edildiği halde (yarılanma ömrü 42 msan), karbamil–enzim kompleksi geç hidroliz edilir (yarılanma ömrü 30 dakika). Böylece enzim geri-dönüşlü olarak birkaç saat inhibe edilmiş olur.

Edrofonyum, yapıca karbamil grubu kopmuş neostigmin gibi kabul edilebilir; tam anlamıyla geri-dönüşsüz inhibisyon yapar ve etkisi çok kısa sürer. Kuvaterner amonyum grubuyla anyonik noktaya ve hidrojen bağlarıyla esteratik noktanın imidazol grubuna tutunur. Enzimle kovalent şekilde bağlanmaz. **Ambenonyum,** enzimi esas olarak edrofonyuma benzer bir şekilde etkiler; fakat çift kuvaterner amonyum grubu içeren cüsseli bir moleküle sahip olduğu için enzimle daha sıkı bir şekilde kombine olur ve yaptığı inhibisyon uzun sürer. **Distigmin,** yapıca ambenonyuma benzeyen, fakat eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olduğundan halen, en uzun etkili geri-dönüşsüz antikolinesteraz ilaçtır.

Karbamatların bir grubu, böceklerin asetilkolinesterazına karşı, memelilerinkine karşı olduğundan çok daha fazla afinite gösterir; böcekler üzerindeki toksisiteleri memeliler üzerinde olduğundan çok daha yüksektir. Bunlar arasında **karbaril (Sevin)** ve **aprokarb (Baygon)** gibi güçlü insektisidler bulunur. Şampu şeklinde özel bir sıvağ içinde hazırlanmış karbaril müstahzarları baş bitine karşı kullanılabilir (bkz. 33. Konu).

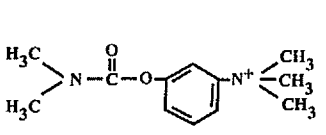
2. Geri-dönüşsüz inhibitörler: Bunların önemli bir bölümü organofosfatlardır, genel formülleri Şekil 71.3'te gösterilmiştir. Bu maddeler asetilkolinesteraz enziminin aktif merkezi ile **sadece esteratik noktada** etkileşirler. Şöyle ki organofosfatlar enzimin psödo–substratıdırlar ve enzimin esteratik noktasına, doğal substrat asetilkolin gibi bir asetil (asil) grubu değil, fakat moleküllerinin dialkilfosfat (dialkilfosforil veya dialkilfosfonil) grubunu transfer ederler. İlaçtaki bu grubun fosfor atomu ile enzim üzerindeki esteratik noktanın serin amino asid rezidüsünün hidroksil grubu arasındaki **kovalent bağ,** su (hidroliz) ile çok yavaş bir şekilde koparılır (fakat pralidoksim ve benzeri sübstitüe hidroksilaminlerle çok çabuk kırılır ve enzim serbest yani tekrar aktif hale geçer). Girişim yapılmazsa, sinaps ve kavşaklarda organofosfatla inhibe edilmiş enzim etkinliğinin yeniden başlaması, genellikle **yeni enzim sentezi suretiyle** olur ve haftalar, hatta aylar sürer. Enzimin asil bağlayan noktasına transfer edilen dialkilfosfat grubundan, organofosfatın türüne göre bir alkil grubu hızlı veya yavaş şekilde ayrılır ve geriye monoalkilfosfat grubu kalır, bu durumda fosfor– serin arasındaki bağ daha da güçlenir ve hidroksilamin bileşikleri ile bile kırılması zor duruma geçer. Bu dönüşüme **eskime (aging)** adı verilir; buna ileride de değinilmiştir.

Organofosfatların bir kısmı uçucu (volatil) ve fazla stabil olmayan bileşiklerdir; fazla uçucu olmayan ve durmakla çabuk parçalanmayan stabil türevleri tarımsal savaşım aracı olarak geniş ölçüde kullanılırlar (bkz. s. 958-60). Bu amaçla aerosol veya ıslanabilir (wettable) toz halinde disperse edilmiş seyreltik preparatları pazarlanmıştır. Tarım alanında kullanılanlardan **malation** insan ve diğer memelilerde, böceklerde olduğundan çok daha çabuk bir şekilde biyotransformasyona uğrar ve inaktif metabolitlere dönüşür; memelilerdeki ve kuşlardaki güvenlilik indeksi en yüksek ve toksisitesi diğer organofosfatlara oranla en düşük olan türevdir. Memelilerde letal dozu 1 g/kg gibi çok yüksek bir değerdedir. Ciltten absorpsiyonu düşüktür (%10'dan az). **Paration**, enzim inhibitörü etkinliği düşük olan prekürsör bir maddedir. Memelilerde ve böceklerde, molekülündeki kükürt yerine oksijen atomu getirilerek **paraokson**'a dönüştürülmek suretiyle belirgin etkinlik kazanır.

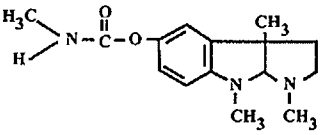
Organofosfatlar vücutta plazmada ve karaciğer endoplazmik retikulumunda yerleşmiş olan **A–esterazlar** veya **paraoksonazlar** adı verilen enzimler tarafından görece yavaş bir şekilde hidroliz edilerek inaktive edilirler. Paraoksonaz genetik polimorfizm gösterir (bkz. 13. Konu). Bazı sitokrom P450 enzimleri de organofosfatları hidroliz ederler. Bu enzimler organofosfat molekülündeki P–F ve P–CN bağlarını da kırabilirler.

Organofosfatların en toksik olanları **kimyasal savaş zehiri** olarak hazırlanmış olan ve **sinir gazları** (nerve gases) diye adlandırılan **tabun, sarin ve soman**'dır; bunlar gravimetrik etki gücü en yüksek ve fazla uçucu olan sıvı organofosfatlardır.

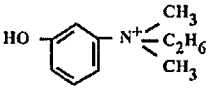
İnsanda ilaç olarak kullanılan **ekotiofatın** sudaki %0.06–0.25'lik solüsyonu ve **izoflurofat** (DFP)'nin bitkisel yağdaki solüsyonu veya merhemi göze lokal uygulanarak miyotik ilaç olarak kullanılabilir. Ancak gözde uzun etkili olan bu 2 ilaç oftalmoloji pratiğinde yerleşmiş ilaçlar değildirler ve Türkiyede pazarlanmamıştır. **Malation**'un %1'lik toz şeklindeki preparatı vücut bitine karşı ve şampu şeklindeki %0.5'lik preparatı baş bitine karşı kullanılır; bunlar özel sıvağ içinde hazırlanmış preparatlardır (bkz. 33. Konu). Malation'un tarımsal savaşım aracı olarak kullanılan preparatları seyreltilerek olsa bile tıbbi amaçla kullanılmamalıdırlar.



Neostigmin



Fizostigmin



Edrofonyum

Şekil 71.2. İlaç olarak kullanılan geri-dönüşlü antikolinesterazların kimyasal yapıları

Bazı organik fosforlu insektisidlerin genel ve ticari adları Tablo 71.3'te gösterilmiştir.

Farmakolojik etkileri

Parasempatomimetik etkiler: Efektör organlar üzerindeki etkileri, kardiyovasküler sistem dışında, yukarda parasempatomimetik ilaçlar için sayılanların aynıdır (bkz. s. 945-946X).

Kardiyovasküler sistem: Sempatik gangliyonların uyarılması ve adrenal medullanın uyarılması nedeniyle kan basıncını doza bağımlı bir şekilde yükseltirler. Ağır intoksikasyon durumlarının terminal dönemi hariç, kan basıncını düşürmezler.

Kalpte nöroefektör kavşaklarda indirekt muskarinik etki yapmaları ve parasempatik gangliyonları uyarmaları nedeniyle ufak dozlarda bile **bradikardi** oluştururlar.

Çizgili kaslar: Nöromüsküler kavşakta asetilkolin birikmesine neden olduklarından impuls aşırımının fasilite ederler ve böylece çizgili kasları uyarırlar. Neostigmin'in çizgili kaslar üzerinde direkt uyarıcı etkisi de vardır. Bu nedenle, denerve kasta veya daha önce organofostat bileşiği verilmek suretiyle asetilkolinesteraz inhibisyonu yapılmış kaslarda arter içine deneysel olarak injekte edilen neostigmin'in kasılma yaptığı görülür. Bu etkilerin hepsi nikotinik niteliktedir.

Tedavi dozlarında verildiklerinde antikolinesteraz ilaçların nöromüsküler kavşaktaki uyarıcı etkisi, normal kişilerden ziyade, myastenia'lı hastalarda belirgindir. Bu hastalarda kaslardaki güçsüzlük, çabuk yorulma ve felç gibi belirtileri ortadan kaldırırlar.

Yüksek dozlarda verildiklerinde kas taban plağından başka motor sinir uçlarını da uyarırlar (presinaptik stimülasyon). Bunun sonucu motor nöronun retrograd stimülasyonuna ve motor ünitelerin (bak 57. Konu) asenkron olarak kasılmalarına (fasikülasyonlara) neden olurlar. Bir çizgili kas içindeki bütün motor ünitelerin senkron kasılmasına bağlı olan gerçek kasılmalara (santral etkilerine bağlı konvülsiyon durumu hariç) genellikle neden olmazlar. Yüksek dozlarda; asetilkolin'in nöromüsküler kavşakta çok yüksek konsantrasyonda toplanması sonucu, başlangıçtaki stimülasyondan sonra devamlı depolarizasyon ve **desensitizasyon** oluşur ve kaslar felç olur.

İzole sinir–kas prepatlarında bazı antikolinesteraz ilaçların kavşak öncesi etkileriyle asetilkolin veziküllerinin salıverilmesini artırdıkları ve buna bağlı olarak **MEPP** (miniature end–plate potential, minyatür son–plak potansiyeli) frekansını artırdıkları gözlemlenmiştir. Antikolinesterazlar kavşak–sonrası membran üzerindeki enzimin inhibisyonu sonucu, MEPP amplitüdünü de artırırlar.

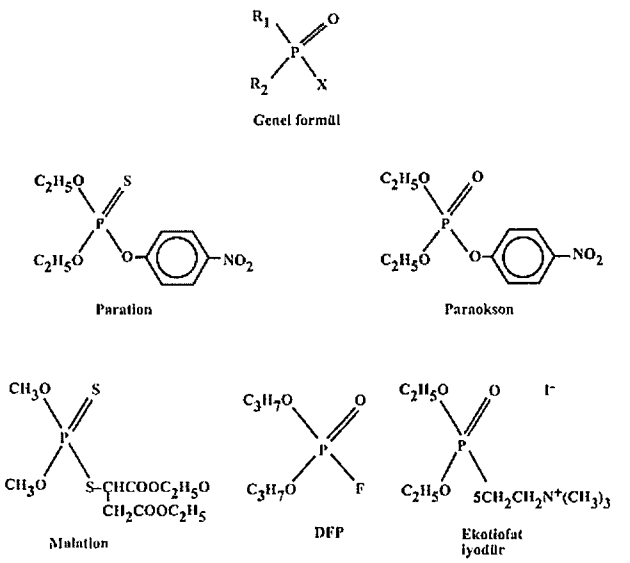
Bazı organofosfatlar kas taban plağında ve motor sinirlerde anatomik bozukluk yaparlar; polinöropati oluşturabilirler (bkz. s. 993).

SSS'ne etkileri: Organofosfatlar ve fizostigmin gibi kan–beyin engelini aşabilen antikolinesteraz maddeler santral sinir sistemi ile ilgili etkilere neden olurlar. Beyin sapının stimülasyonuna bağlı olarak solunumu uyarırlar; vazomotor merkezi de uyarırlar. Son etkinin kan basıncının yükselmesine katkısı vardır.

Deney hayvanlarında, parasempatomimetik ilaçlar bölümünde belirtilene benzer bir şekilde korteksin elektriksel etkinliğini artırırlar. İnsanda huzursuzluk, anksiyete, fazla rüya görme, kabus ve uykusuzluğa neden olurlar. İntoksikasyon hallerinde olduğu gibi aşırı dozda alındıklarında santral stimülasyonu depresyon izler. Uyuşukluk, konfüzyon, ataksi, konvülsiyonlar, solunum depresyonu ve en sonunda koma gelişir.

Yukarıda sayılan SSS belirtilerinin çoğu, beyindeki muskarinik sinapsların aktivasyonuna bağlıdır ve **atropinle bloke edilirler**.

Neostigmin ve kuvaterner amonyum grubu içeren diğer ilaçlar beyne giremedikleri için SSS'ni etkilemezler.



Şekil 71.3. Organofosfat türü antikolinesterazların genel formülü ve örnekleri.

Fizostigmin

Orta Afrika'da yetişen Physostigma venenosum bitkisinin kurutulmuş tohumlarından (Calabar baklasından) elde edilen bir alkaloiddir. Salisilat ve sülfat tuzu kullanılır. Diğer adı **ezerin**'dir. Sudaki solüsyonu oldukça dayanıksızdır. Salisilat tuzunun sudaki dayanıklılığı sülfat tuzununkinden daha fazladır.

Mide–barsak kanalından ve diğer yerlerin mukozasından kolayca absorbe edilir. Göze uygulandığında burun boşluğuna sızmaması için önlem alınmazsa bazı sistemik kolinerjik etkilere yol açacak derecede absorbe edilebilir. Vücutta hidroliz suretiyle çabuk inaktive edilir, sistemik uygulandığında etki süresi kısadır (1/2–1 saat).

Yavaş i.v. olarak 1–4 mg (çocuklarda bunun yarısı) dozunda verilmek suretiyle, santral antikolinerjik etkili ilaçlarla (atropin, skopolamin, Parkinson hastalığına karşı kullanılan antikoinerjik ilaçlar ve trisiklik antidepresanlar gibi) zehirlenmelerde antidot olarak kullanılır. Fizostig-

min'in etki süresinin kısalığı nedeniyle belirtilen dozun 1–2 saat içinde tekrarlanması gerekir. Bunun dışında, antikolinesteraz bir ilacı sistematik etki elde etmek için kullanmak gerektiğinde, yan tesirleri fazla olduğu için fizostigmin kullanılmaz, neostigmin ve benzerleri kullanılır. Yüzde 0.25 –1'lik solüsyonundan miyotik etkisi ve göziçi basıncını düşürmesi nedeniyle oftalmolojide yararlanılır (bkz. s.956X). Miyotik etkisi, damlatıldıktan 30 dakika sonra başlar ve 12–36 saat kadar sürer.

Neostigmin ve benzerleri

Neostigmin, 1930'larda fizostigmin'e benzeyen, fakat daha etkin ve santral etkiden yoksun seçici etkili antikolinesteraz geliştirmeye yönelik çalışmalar sonucu bulunmuştur. Asetilkolinesterazın aktif noktasını karbamilleyerek ara–ürün oluşturur. Karbamil grubu çabuk hidroliz edilerek enzimin aktif merkezi kısa süren bir inhibisyondan sonra serbest hale gelir. Bu bakımdan enzimle etkileşmesi asetilkolinin enzimle etkileşmesine benzer; ancak asetilkolinin yaptığı "asetil–enzim" ara-ürünü, karbamilli ara–ürüne göre çok çabuk hidroliz edilir.

Kuvaterner amonyum grubu içermesi nedeniyle, ağız yolundan alındığında, mide–barsak kanalından az absorbe edilir. Absorpsiyon oranı bireylerarası değişkenlik gösterir. Oral dozu, parenteral dozunun 15–30 katıdır. kısmen karaciğerde hidroliz edilmek ve kısmen de böbreklerden değişmeden salgılanmak suretiyle elimine edilir. İdrarla değişmeden çıkan kısım verilen dozun yaklaşık %50'sidir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1/2–2 (ortalama 1.3) saat olarak bulunmuştur. Buna uygun olarak etki süresi kısadır.

Parenteral olarak (genellikle cilt altına) 0.5–2 mg dozunda kullanılır. Ağız yolundan dozu 15–30 mg'dır. Etki süresinin kısalığı nedeniyle, etkisi sürdürülmek istendiğinde 3–4 saatte bir verilmesi gerekir. Ağız yolundan bromür tuzu ve parenteral solüsyon hazırlanmasında metilsülfat (metansülfonat, mezilat) tuzu kullanılır.

Myastenia gravis tedavisinde kullanılmak üzere etki süresi neostigmin'den daha uzun olan ve ağız yolundan alınan **piridostigmin, distigmin** ve **ambenonyum** adlı ilaçlar çıkarılmıştır. Söz konusu ilaçlar etki sürelerine göre şu şekilde sıralanırlar: Neostigmin< piridostigmin< ambenonyum< distigmin. Distigmin bunlar içinde en uzun etkili olanıdır; bir dozunun etkisi 24 saat kadar sürebilir; ancak etkisi neostigmine göre geç başlar. Distigmin, neostigmin gibi parenteral yoldan da verilebilir.

Edrofonyum, çok kısa etki süreli bir ilaçtır. Asetilkolinesterazın katyonik noktasına bağlanarak aktif merkezi allosterik şekilde inhibe eder. Böbreklerden çok hızlı itrah edilir. İntravenöz yoldan verilen tek dozunun yaptığı kolinesteraz inhibisyonu 5–10 dakika devam eder. **Myastenia gravis'in tanısı** için veya bu hastalarda uygulanan antikolinesteraz **ilacın dozunun "titrasyonu"** için test ilacı olarak kullanılır. Birinci amaçla önce 2 mg i.v. verilir, etkisizse 30 saniye sonra 8 mg i.v. verilir (uygun bir ven bulunamadıysa intramüsküler olarak 10 mg tek doz injekte edilir). Kas gücünün artması ve edrofonyum injekte edildiğinde normal kimselerde genellikle oluşan lingual fasikülasyonun olmaması myastenia gravis'i düşündürür. İkinci amaçla yani doz titrasyonu için 1–2 mg i.v. kullanılır; çocuklarda ilk doz 20 mikrogram/kg ve ikincisi 80 mikrogram/kg'dır. Bundan aşağıda söz edilmiştir. Edrofonyumun myastenia gravis'te terapötik değeri yoktur. Özofagusun motilite bozukluğuna bağlı kalpten kaynaklanmayan göğüs ağrısının, stabil angina'ya bağlı olandan ayrılması için 80 mikrogram/kg i.v. dozunda test ilacı olarak da kullanılır. Birinci durumda hastaların yaklaşık 1/3'ünde ağrıyı provoke ettiği halde, ikinci durumda etmez. Edrofonyum testlerinden önce s.k. 0.5 mg atropin injekte edilerek hasta atropinlenmelidir.

Neostigmin benzeri ilaçların oküler ve jeneralize **myastenia gravis'li hastalarda kullanılan dozları ve doz intervalleri** aşağıda gösterilmiştir:

İlaç	Doz	Doz intervali
Piridostigmin bromür (Mestinon)	60 mg p.o.	4–5 saat
Ambenonyum klorür (Mytelase)	10 mg p.o.	8 saat
Distigmin bromür	5–10 mg p.o.	12–24 saat
	0.5 mg i.m.	24 saat
Edrofonyum klorür (Tensilon)	1–10 mg i.v.*	—

* Tedavi amacıyla kullanılmaz, tanı veya titrasyon için test ilacı olarak kullanılır.

Donezepil, rivastigmin ve galantamin: Asetilkolinesterazı reversibl olarak inhibe ederler. Hafif ve orta şiddetteki Alzheimer hastalığı olgularında ağızdan kullanılırlar (ayrıntılı bilgi için bkz. 69. Konu).

Parasempatomimetik ilaçların yan tesirleri

Parasempatomimetik ilaçların ve antikolinesterazların ortak muskarinik yan tesirleri vardır. Bunların görece sık görülenleri bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, aşırı terleme, hipersalivasyon, burun ve gözyaşı akması, (rinore ve lakrimasyon), işeme gereksinmesi, görme bulanıklığı (uzağı görme bozulur) ve bazen bronkospazmdır. Parasampatomimetik ilaçlar pek yüksek olmayan dozlarda bile bradikardi yapabilirler. Atriyoventriküler iletimi bozabilirler.

Antikolinesterazlardan SSS'ne girebilenler bu sistemle ilgili somatik ve psişik çeşitli yan tesirler oluşturabilirler. Antikolinesterazların hepsi çizgili kaslarda fasikülasyonlara, aşırı dozlarda ise felce neden olurlar. Antikolinesterazların santral yan tesirlerine aşağıda değinilmiştir.

Kontrindikasyonları: Parasempatomimetik ilaçlar ve antikolinesterazlar gastrointestinal kanal veya uretrada mekanik tıkanma bulunan olgularda, hipertiroidizm, astma ve koroner kalp hastalığında kontrindikedirler. Hipertiroidizmlilerde atriyum fibrilasyonu ve bronşiyal astmalı hastalarda kolayca astma krizi oluşturabilirler. Peptik ülser olgularında mide ve duodenum motilitesini artırmaları ve asid salgısını çoğaltmaları nedeniyle kontrindikedirler. Ağır postoperatif şok veya dolaşım bozukluklarında ve gebelikte de kontrindikedirler.

Etkileşmeleri: Antikolinesterazlar; beta–adrenerjik reseptör blokörü alanlarda bradikardiyi şiddetlendirebilir-

ler. Prokain, kinin, kinidin ve klorokin gibi lokal anestezik etkili ilaçlar ve antibiyotiklerden aminoglikozidler, linkozamidler, polimiksin ve olasılıkla ampisilin gibi nöromüsküler kavşakta aşırımı zayıflatma potansiyeli olan ilaçlar; antikolinesterazların anti–myastenik etkinliklerini azaltabilirler. Lityum ile de benzeri bir etkileşme meydana gelebilir. Antikolinesteraz ilaçlar, nöromüsküler blok yapmak için anesteziyolojide sık kullanılan süksinilkolin'in kas felcedici etkisini, başlangıçta artırırlar, süksinilkolin uygulanması uzun sürerse daha sonra kısmen inhibe edebilirler.

Parasempatomimetik ve Antikolinesteraz İlaçların Klinik Farmakolojisi

Bu ilaçlar klinikte aşağıdaki indikasyonlarda kullanılırlar.

Postoperatif paralitik ileus ve mesane atonisi: Karın ve pelvis organları üzerinde yapılan cerrahi girişimlerden veya doğumdan sonra ortaya çıkan bu durumlardan postoperatif ileusta rektal boru ile barsak intubasyonu, mide içeriğinin aspirasyonu, sıvı ve elektrolit dengesinin idamesi gibi önlemlerle birlikte ciltaltından 3–4 saatte bir 0.5–1 mg dozunda neostigmin uygulanabilir. Aynı yoldan onun yerine 2.5–5 mg betanekol de (Türkiye'de pazarlanmamıştır) verilebilir. Ağızdan ilaç almasında sakınca bulunmayan hastalarda son ilaç ağız yolundan günde 3–4 kez 20–25 mg dozunda verilebilir. Vagotomi sonrası gelişen mide retansiyonunda ve postoperatif mesane atonilerine bağlı idrar retansiyonunda da aynı ilaçlar uygulanır ve kateter veya sonda ile boşaltma yapılır. Sözü edilen postoperatif durumların profilaksisi için ameliyattan sonra verilmeye başlanarak da kullanılabilirler. Barsaklarda veya idrar yolunda mekanik tıkanıklık olan durumlarda bu ilaçlar kontrindikedirler.

Nörojenik mesane bozuklukları: Bu klinik durumun bir tipinde, omurilik kesisi, sakral parasempatik sistemin bozukluğu ve/veya mesaneden omuriliğe giden duyusal sinirlerin bozukluğu nedeniyle **mesane genişlemiştir**. Bu tipinde miksiyon yapılamaz veya zor olur ve mesanede fazla rezidü idrar kalır. Bu tipin tedavisi için betanekol yararlıdır. İdrar yollarında organik tıkanıklık varsa betanekol kontrindikedir. Yukarı motor nöron hasarına bağlı nörojenik mesanede piridostigmin veya distigmin kullanılabilir. **İdrar depolayamama** (tutama) ile kendini gösteren diğer tipinde (inkontinenste) ise parasempatolitik ilaçlar yararlı olur (bkz. 72. Konu). Bu durumlarda mesaneye kateter yerleştirilerek de tedavi yapılabilir.

Detrusor–internal sfinkter dissinerjisi varsa, betanekol tedavisine internal sfinkteri gevşetmek için fenoksibenzamin (α–blokör) ilave edilir (ancak bu, temini zor bir ilaçtır, onun yerine 74. Konuda belirtilen seçici α_1-reseptör blokörleri düşünülebilir). Dissinerji eksternal sfinkterdeki aşırı tonusa bağlı ise α-blokör ilaçlar etkisizdir; onun yerine santral etkili kas gevşetici ilaçlar (baklofen gibi) denenebilir. Ancak bütün bu klinik durumlarda **kateter koyma**, artık ilaçla tedavinin yerini almıştır. Betanekolun, mesanede kalan idrar rezidüsünün hacmine göre belirlenen dozlamına 10. Baskıda değinilmiştir (bkz. s.1086). Bu ilaç Türkiyede pazarlanmamıştır.

İlaçla ve eğitimle yeterli sonuç alınamayan olgularda devamlı kateter yerleştirme ve cerrahi girişim yapma (mesane boynu rezeksiyonu ve insizyonu) yönüne gidilir.

Glokom: Glokom, göziçi basıncının yükselmesi ile kendini gösteren, zamanla görme keskinliğinin azalmasına ve tam bir körlüğe neden olabilen bir göz hastalığıdır. Aköz hümörün processus ciliaris'lerden salgılanma hızı ile iridokorneal açıdan drenajının hızı arasında primer olarak varolan veya sekonder olarak gelişen bir dengesizliğe bağlıdır; bazen aköz hümörün arka kameradan ön kameraya pupila içinden akışının bozulmasına (pupiller blok'a) bağlı olur. Göziçi basıncının yükselmesi zamanla ve bazen akut şekilde optik sinir atrofisine yol açar.

Birincil (primer) glokomun üç türü vardır: **(i) Primer açık–açılı glokom** (kronik basit glokom)**:** En sık görülen (olguların yaklaşık 2/3'ü) primer glokom türüdür. Sinsi bir şekilde gelişen ve giderek ilerleyen görme alanı daralması ile karakterizedir. Tedavisi, lokal uygulanan beta–blokör ilaçlar (bkz. 43. Konu), parasempatomimetik miyotik ilaçlar, sempatomimetik ilaçlar (özellikle adrenalin veya dipivefrin) ve sistemik veya lokal (göze) uygulanan karbonik anhidraz inhibitörleri (bkz. 48. Konu) ile yapılır. Cerrahi tedaviye yanıt vermez. **(ii) Akut konjestif dar–açılı glokom:** İridokorneal açıdan aköz hümör drenajının zaman zaman tam olarak durması ile karakterize nöbetler halinde seyreden glokom türüdür. Nöbetleri, hemen tedavi gerektiren bir tıbbi acil durum yaratır. Olguların %10–20'sini bu tür glokom oluşturur. Tedavi göze sık olarak parasempatomimetik ilaç uygulanması ve ayrıca karbonik anhidraz inhibitörü ilaç (asetazolamid ve benzerleri gibi) uygulanarak aköz hümörün azaltılması suretiyle yapılır. İlaca yanıt vermeyen olgularda acil cerrahi girişimle aköz hümörün drenajı kolaylaştırılır. **(iii) Kronik dar–açılı glokom:** Bundan önceki glokom türüne esas olarak benzer ve onun gibi nöbetler şeklinde, fakat daha hafif belirtilerle kendini gösterir. Aynı tedavi yaklaşımı uygulanır. Dar-açılı glokom için açı kapanması glokomu (angle closure glaucoma) deyimi de kullanılmaktadır.

İkincil (sekonder) glokom, uveit, iridosiklit, göziçi tümörleri, kataraktın büyümesi, travma ve vazodilatör ilaç tedavisi nedeniyle ortaya çıkar. Primer nedenin tedavisi yapılır.

Glokom tedavisinde parasempatomimetik ilaçlardan **pilokarpin** ve **bazı antikolinesterazlar**, oftalmik solüsyon halinde lokal uygulanırlar. Dar–açılı glokomda miyozis yapıp irisin geometrisini düzelttiklerinden iridokorneal açının genişlemesini sağlarlar. Böylece aköz hümörün bu açıdan geçerek Schlemm kanalına ve oradan skleranın venüllerine drenajını artırarak göziçi basıncını düşürürler. Açık–açılı glokomda miyotik ilaçların aköz hümör drenajını artırmalarının, miyotik etkiden çok, bu etkiye eşlik eden siliyer spazma bağlı olduğu sanılmaktadır; siliyer kasın büzülmesi, iridokorneal açıda trabeküller arasındaki, hastalık nedeniyle daralmış olan aralıkları genişletir ve aköz hümör akışına karşı direnci düşürür.

Pilokarpin glokom tedavisi için en sık kullanılan miyotik ilaçtır. Siliyer kasın aşırı derecede kasılmasını ve ona

bağlı komplikasyonları önlemek için, kronik tedavide düşük konsantrasyonlu solüsyondan başlayarak artan konsantrasyonlardaki solüsyonların denenmesi ve etkili en düşük konsantrasyonda kullanılması tavsiye edilir. Rutin olarak %4'lük solüsyonu günde üç kez göze birkaç damla damlatılmak süretiyle kullanılır. Koyu renkli irisi olan kimseler miyotiklere daha az duyarlı olduklarından onlarda gözü açık renkli olanlara oranla daha yüksek konsantrasyonda pilokarpin gerekebilir. **Fizostigmin salisilat,** rutin olarak %0.5–1'lik solüsyon halinde göze günde üç kez damlatılır; etkisi pilokarpin'inkinden çok daha uzun sürer. Fizostigmin %0.125'lik oftalmik pomad şeklinde de kullanılabilir. Fizostigmin, gözde lokal alerjiye bağlı konjonktivit ve temas dermatiti yapabildiğinden miyotik ilaç olarak tercih edilmez. **Akut konjestif glokom krizi** esnasında fizostigmin solüsyonu daha sık damlatılır ve pilokarpin ile birlikte kullanılır; şöyle ki bu durumda her iki ilaç bir arada 10 dakika ara ile 6 kez, daha sonra 30 dakika ara ile 3 kez damlatılır ve sonra gerekirse damlatılır.

Gerek pilokarpin ve gerekse fizostigmin salisilat ile, göze uygulamadan 15–30 dakika sonra miyozis başlar. Birincinin yaptığı miyozis 6–8 saat, ikincininki ise 12–36 saat sürer.

Miyotik ilaçların, göze lokal uygulanmalarından doğan **bazı yan tesirleri** vardır. Kaş ağrısı, baş ağrısı, göz ağrısı, lakrimasyon, konjonktivada hiperemi ve antikolinesteraz olanlara bağlı olarak ayrıca göz kapaklarında seyirmeler oluşabilir. Akomodasyon spazmı nedeniyle lensin kırıcılığını artırırlar ve ilaca bağlı (akomodatif) myopi yaparlar, genç hastaların tedavi sırasında gözlük kullanması gerekebilir; siliyer kasın güçlü şekilde spazmı dar–açılı glokomda bazen göziçi basıncı daha da artırabilir. Miyozis nedeniyle karanlıkta görmeyi bozarlar; geçici gece körlüğü yapabilirler. Ayrıca kataraktlı hastalarda da görüşü bozabilirler. Fizostigmin'in lokal alerjik etkisi yukarıda belirtilmiştir. Myopili ve afakili hastalar gibi retina yırtılması (detachment) riski altında olanlarda akomodasyon spazmı sonucu lensin ve corpus vitreum'un öne itilmesi nedeniyle, miyotik ilaçlar seyrek de olsa yırtılmayı kolaylaştırabilirler; bu durumdaki hastalarda özel dikkat gösterilmelidir.

En sık görülen glokom şekli olan kronik açık–açılı glokomda, yükselmiş olan göziçi basıncı düşürmek için **bimatoprost, latanoprost** ve **travoprost** adlı prostaglandin analogları göz damlası şeklinde günde bir kez tercihan akşamları göze damlatılarak kronik tedavi yapılabilir. Ayrıca, bu indikasyonda göze uzun süren kesintisiz ilaç uygulanması esas olduğundan, böyle bir uygulamaya en iyi şekilde olanak veren özel farmasötik şekiller bazı ülkelerde pazarlanmıştır. **Lamel** denilen ve esas olarak parasempatomimetik bir ilaçla karıştırılmış jelatinden ibaret olan ince disk şeklindeki bu preparatlar göz kapağının arkasına yerleştirilir.

Glokom tedavisinde kullanılan parasempatomimetik ilaçlar ile bunların oftalmik solüsyonlarının yüzdesi aşağıda toplu halde gösterilmiştir. Kolin esteri parasempatomimetik ilaçlar, miyotik olarak özel durumlar hariç tercih edilmezler.

İlaç	Oftalmik solüsyonun yüzdesi
Pilokarpin nitrat veya hidroklorür	0.5 – 6
Fizostigmin salisilat	0.25 – 1
Karbakol	0.75 – 3
Aseklidin	0.5 – 2
Ekotiofat iyodür	0.06 – 0.25
Demekaryum bromür	0.25 – 0.5

Uveitis (iritis) ve iridosiklit olgularında irisin lens ve korneaya yapışmasını önlemek için miyotik ilaçların midriyatikler ile münavebeli olarak göze lokal uygulanmasına eskiden sık başvuruldu. İris cimnastiği denilen bu yöntem bugün önemini kaybetmiştir. İris iltihaplarında ve buna bağlı sekonder glokomda miyotik ilaç uygulaması irisin lense yapışmasını kolaylaştırabilir.

Kompetitif tipteki nöromüsküler bloke edici ilaçların etkisini bitirmek: Bu ilaçların kullanıldığı cerrahi girişimlerden sonra kas felcini ortadan kaldırmak (bu arada spontan solunumu yeniden başlatmak) için ciltaltından neostigmin verilebilir. Edrofonyum ise uzun süre süksinilkolin verilen ameliyatlar sırasında dual blok oluşup oluşmadığını anlamak için kullanılabilir (bkz. 57. Konu).

Atropin, fenotiazinler ve benzeri santral antikolinerjik etkili ilaçlara bağlı zehirlenmeler: Parasempatolitik ilaçlarla veya antikolinerjik yan tesiri olan diğer ilaçlarla olan zehirlenmelerde antidot olarak fizostigmin salisilat 1–4 mg i.v veya i.m dozunda (çocuklarda bunun yarısı) uygulanır; bu dozun yaptığı düzelme 30–60 dak kadar sürer. Zehirlenme belirtileri geri gelirse injeksiyon tekrarlanır. Doz fazla gelirse konvülsiyona neden olabilir.

Fenotiazinlere bağlı zehirlenmelerde fizostigmin, antikolinerjik belirtileri düzeltirken, rijidite, tremor ve akinezi gibi Parkinson–benzeri etkileri daha kötüleştirebilir. Fizostigmin, bu ilaçların kardiyotoksik etkilerini düzeltmez.

Atropin zehirlenmesinin tanısı: Bu durumda ciltaltına 10–30 mg metakolin injeksiyonu ciltte kızarma, burun ve göz yaşı akması, salya akması ve barsak peristaltizminde artma gibi normal bir kişide görülen olağan etkileri oluşturmaz. Bu olay tanı testi olarak kullanılabilir. Ancak Türkiye'de metakolin pazarlanmadığından eczanelerde temin edilemez.

Organofosfatlı savaş zehirlerine karşı korunma: Bir enzimin aktif noktasının, geri-dönüşlü bir enzim inhibitörünün molekülleri tarafından önceden geçici olarak kapatılmış olması aynı yere ve yakınına geri-dönüşsüz enzim inhibitörü moleküllerinin kalıcı olarak bağlanmasını engeller. Bu nedenle 1990'daki Körfez Savaşı sırasında Iraktan gelebilecek bir soman uygulamasına karşı, askerlere ağızdan günde 90 mg dozunda, 7 güne kadarlık bir süre piridostigmin verilmiştir.

Myastenia gravis: Çizgili kasların güçsüzlüğü, çabuk yorulması ve felç gibi belirtilerle kendini gösteren, seyrek görülen ve nöromüsküler kavşaktaki bozuklukların eşlik ettiği bir çizgili kas hastalığıdır. Belirtiler zaman zaman

ağırlaşır (**myastenia krizi**) ve sonra bir süre düzelir. Bazı olgularda parezi veya paralizi sadece ekstraoküler kaslarda yerleşmiştir (**oküler myastenia**). Diğerlerinde baş ve boyundaki kaslara ve solunum kaslarına yayılabilir (**jeneralize myastenia**). Bu hastalıkta çizgili kasların tetanik elektriksel stimülasyonla oluşturulan kasılmayı sürdüremedikleri gösterilmiştir. Bu bakımdan ve kriz esnasında kasların felç olma sırası bakımından hastalık, normal bir insanda kürar-benzeri ilaç verildiğinde oluşan tabloya benzer (bkz. 57. Konu).

Myastenia gravis, farklı patojeneze bağlı ve ortak belirtiler gösteren **kompleks bir hastalıktır**. Hastalığın en sık (olguların yaklaşık %90'ında) görülen egemen tipinde, nöromüsküler kavşakta kavşak-sonrası membrandaki nikotinik reseptör proteinine karşı otoimmün reaksiyon gelişmiştir. Kasta kavşak-sonrası membranda toplandığı gösterilen **anti-reseptör antikorların**, oradaki kolinerjik reseptörlerin yıkılmasını hızlandırması nedeniyle reseptör sayısı büyük oranda (%70-90) azalmıştır; antikorlar asetilkolin'in reseptörlere bağlanmasını bozmazlar. Ayrıca kavşak-sonrası membramn yapısı bozulmuş ve oradaki kıvrımların sayısı ve derinliği azalmıştır. Olguların çoğunda timusta bozukluk vardır, bazılarında timus tümörü bulunabilir. Timektomi hastalık belirtilerini çoğu kez azaltır. Myastenia'nın, olguların yaklaşık %10'unu kapsayan ikinci tipinde nikotinik reseptör veya asetilkolinesteraz sentezini düzenleyen genlerdeki mutasyonlara bağlı **kalıtsal (konjenital) nöromüsküler aşırım bozukluğu** vardır.

Neostigmin ağızdan uygun aralarla 15-30 mg verilir. Etkisi 4 saat kadar sürer; günlük toplam dozu 75-300 mg'dır; ancak 180 mg'ın üstündeki dozları bazı hastalar tolere edemeyebilir. Myastenia tedavisinde neostigmin yerine daha uzun süreli etki yapan ve bu bakımdan üstünlüğü olan **piridostigmin** tercih edilir. Bu ilacı ağızdan uygun aralarla 30-120 mg dozunda vermek olguların çoğunda yeterlidir. Günlük toplam olağan doz 360 mg'dır. Daha yukarı çıkılabilirse de kolinerjik reseptörlerde azalma (down-regulation) olmaması için günde 450 mg'ın üstüne çıkılmaması tavsiye edilir. İlk dozun etkisi neostigmininkine göre daha geç başlar. Piridostigmin'in 60 mg'ı neostigmin'in 15 mg'ı ile eşdeğerdir. Başlangıçta düşük dozda verilir; daha sonra doz, maksimum terapötik yanıt alınana kadar artırılır. **Distigmin**, daha uzun etkili olan ve günde 1 kez 5-20 mg ağızdan verilmesi yeterli olan bir antikolinesteraz ilaç ise de halen İngiltere dışında pazarlanmamıştır; etkisi geç başlar.

Antikolinesteraz tedavisi sırasında, belirtilerin yeniden ortaya çıkması ilacın dozunun yetersizliğine bağlı olduğu gibi aşırılığından da ileri gelebilir. Aşırı dozda neostigmin veya pridostigmin nöromüsküler kavşakta fazla miktarda asetilkolin birikmesine neden olduğu için devamlı depolarizasyon ve felç yapar. Bu durum kısmen, yüksek dozdaki ilacın reseptörleri bloke etmesine bağlıdır. Aşırı dozdan ileri gelen felç haline **kolinerjik kriz** denir. Bunun, dozun yetersizliğinden ileri gelen **myastenia krizin**den ayırt edilmesi önem arzeder. Çünkü ortaya çıkan durum myastenia krizi ise dozun artırılması gerekir. Yanılma olur da azaltılması gereken durumda doz artırılırsa veya bunun tersi yapılırsa, felç siddetlenir ve solunum felci ortaya çıkabilir. Antikolinesteraz ilaçların myastenik kastaki doz-yanıt eğrisi çan şeklindedir (Şekil 71.4).

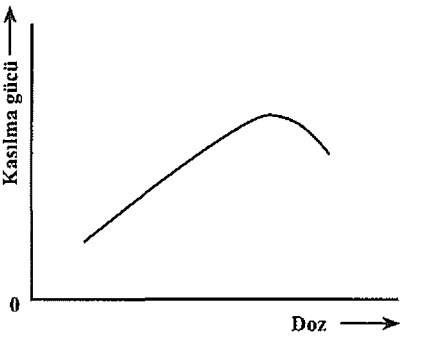
Kolinerjik kriz ile myastenia krizini birbirinden ayırmak için neostigmin'in dozu edrofonyum ile titre edilir. 1-2 mg i.v. dozunda verilen bu ilaçtan sonra felç ağırlaşıyorsa kolinerjik kriz söz konusudur; felcin hafiflemesi ve kalkması, myastenik krizin söz konusu olduğunu ve neostigmin dozunun artırılması gerektiğini gösterir. Edrofonyum çok kısa etkili bir ilaç olduğu için kolinerjik kriz halinde kullanılması sonucu felcin ağırlaşması kısa sürer ve önemli bir sakınca oluşturmaz. Edrofonyum testi, mekanik solunum olanaklarının bulunduğu yerlerde yapılmalıdır.

Bazı olgularda antikolinesteraz ilaçlar etkisizdirler. Antikolinesterazların etkisi yeterli bulunmamışsa ilave olarak ağızdan günde 3 kez 30 mg dozunda efedrin verilebilir. Efedrin olasılıkla, motor sinir uçlarındaki α_2-adrenerjik reseptörleri uyarmak suretiyle asetilkolin salıverilmesini artırır. Bazı olgularda ağızdan potasyum klorür verilerek, potasyum alınışının artırılması da tedaviye katkıda bulunabilir. Hastada böbrek yetmezliği varsa potasyum vücutta birikebilir.

Antikolinesteraz tedavisine yanıt vermeyen jeneralize olgularda, **glukokortikoidler** (örneğin gün aşırı ağızdan günde 10-60 mg prednizolon) verilebilir. Bu grup ilaçlarla tedaviye başlanıldıktan sonra 2-3 hafta boyunca hastaların %10 kadarında belirtiler geçici olarak kötüleşebilir (özellikle küçük dozla başlanılmamışsa); bu nedenle tedaviye hastahanede başlanılmalıdır. Glukokortikoidler esas olarak **immünosüpresif etkileri**yle anti-reseptör antikor yapımını azaltarak reseptör yıkımını engellemek ve olasılıkla nöromüsküler kavşakta asetilkolin'in salıverilmesini fasilite etmek suretiyle etki yaparlar. Etkileri geç başlar. Antikolinesteraz ilaçların terapötik etkisini azaltabilirler. Glukokortikoidlerle birlikte mutlaka osteoporoza karşı koruyucu tedavi verilmelidir (bkz. 78. Konu).

Antikolinesteraz ve glukokortikoidlere yeterli yanıt vermeyen olgularda timektomi yapılır; duruma göre plazmaferezis yöntemi ile anti-reseptör antikorların periyodik olarak plazmadan uzaklaştırılması da gerekebilir.

Myastenia gravis'li hastalar aşağıda yazılı **ilaçlara**



Şekil 71.4. Myastenia gravis'li hastada antikolinesteraz ilaçların kasa gelen sinirin tetanik elektriksel stimülasyonu ile oluşturulan kasılmanın gücü üzerindeki etkisine ait çan şeklinde doz-yanıt eğrisinin şematik gösterilişi.

duyarlıdır: kinin, antiaritmik ilaçlar (kinidin, prokainamid, lidokain ve propranolol gibi), aminoglikozid antibiyotikler (streptomisin, gentamisin, ve neomisin gibi), tetrasiklinler, linkozamidler, polimiksinler, klorpromazin, lityum ve fenitoin. Bu ilaçlar myastenia'lı hastalara mümkün olduğu kadar verilmemelidir. Hipokalemi myastenia belirtilerini ortaya çıkarabilir veya artırabilir. Bu nedenle hipokalemiye yol açan ilaçlar (tiazid diüretikler gibi) dikkatli kullanılmalıdır.

Myastenia gravis'e yakından benzeyen diğer bir nöromüsküler kavşak hastalığı **Lambert–Eaton sendromu**dur. Bu sendromda, motor sinir ucu membranındaki N tipi Ca^{2+} kanallarına karşı antikor oluşması nedeniyle sinir ucuna Ca^{2+} girişi ve dolayısıyla asetilkolin salıverilmesi azalmıştır. Antikolinesteraz ilaçlar bu indikasyonda da yararlıdırlar.

Alzheimer hastalığının tedavisi: Buna 69. Konuda değinilmiştir.

ORGANOFOSFATLI ve KARBAMATLI İNSEKTİSİDLERLE ZEHİRLENMELER

Organofosfat zehirlenmesi

Bu maddeler Türkiye'de önemli zehirlenme etkenleridir; tarımsal bölgelerde her yıl yüzlerce zehirlenme olgusu meydana getirirler ve ölüme neden olurlar. Vücuda, temas ettikleri cilt bölgesinden, gastrointestinal kanaldan ve buharına maruz kalınmışsa solunum yolundan kolayca vücuda girerler.

Akut zehirlenme belirtileri: Organofosfatlı insektisidlerle akut zehirlenmenin klinik belirtileri pratik amaçlarla üç gupta toplanabilir.

(i) Parasempatomimetik (muskarinik) belirtiler: Tükrük, göz yaşı ve burun ve bronş mukoza salgılarının aşırı derecede artması, terleme, miyozis ve akomodasyon spazmı, görme bozukluğu, konjonktivada konjestiyon, bulantı, kusma, şiddetli ishal, karın koliği, işeme gereksinmesi ve idrar tutamama, bronkospazm, bazen laringospazm, göğüste sıkışma duyumsama, nefes darlığı, akciğer ödemi, bradikardi (bazen anoksi nedeniyle taşikardi ve aritmiler olabilir), kan basıncı düşüklüğü. **(ii) Çizgili kas belirtileri:** Göz kapakları, yüz, dil, ekstremite kasları ve diğer kaslarda seyirme (fasikülasyon), istem–dışı hareketler ve güçsüzlük, ileri dönemde çizgili kas felci. **(iii) SSS belirtileri:** En önemlileri konfüzyon, ataksi, konuşma güçlüğü, reflekslerin bozulması, Cheyne–Stokes solunumu, konvülsiyonlar ve koma.

Primer ölüm nedeni genellikle **solunum felci**dir; bu felç santral ve periferik komponentlere (solunum merkezi ve solunum kaslarının felcine) bağlıdır. Akut olarak maruz kalındığında ölüm 5 dakikadan 24 saate kadar değişen bir süre içinde olur.

Geç başlayan polinöropati : Fluorlu alkil tipi bileşiklerin (mipafoks, lepofos, triklorfon, trikloronat ve metamidofos gibi) ve triarilfosfat tipi bileşiklerin (triortokrezilfosfatlar gibi), akut (kolinerjik) intoksikasyondan 2–4 hafta sonra başlayan polinöropati ve buna bağlı felçlere neden oldukları bazı olgularda görülmüştür. Felçler önce gevşek ve sonra spastik niteliktedir ve ekstremitelerin distal kaslarını tutar; felçlerden önce baldır kaslarında ağrı olur. Bu tip polinöropatide bozukluk motor aksonlardadır; duyusal sinir liflerinde de hafif bozukluk olabilir. Polinöropatinin akut dönemi geçtikten sonra yıllarca süren sekeller ve daimi sakatlık kalabilir. Sinirlerdeki bozukluk, liflerin demyelinizasyonuna ve akson dejenerasyonuna bağlıdır. Bu olayların kolinesterazların değil, **nörotoksik esterazın** inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Triortokrezilfosfat (TOCP) içeren makine yağlarının tağşiş (adulteration) amacıyla zeytinyağı ve diğer sıvı yağlara karıştırılması sonucu son elli yıl içinde çeşitli ülkelerde binlerce kişide epidemi halinde polinöropati oluşmuştur.

Deney hayvanlarında orgonofosfat bileşiklerinden bazılarının yüksek dozda çizgili kas hücrelerinde nekroz yaptıkları saptanmıştır.

Tedavi: Organik fosforlu insektisid zehirlenmelerinde aşağıdaki önlem ve tedavi yöntemlerine başvurulur.

1. Özgül tedavi: Atropin ve enzim reaktivatörleri (pralidoksim ve obidoksim) ile yapılır. Bu ilaçlardan **atropin** hem periferik ve hem de santral sinapslarda biriken asetilkolin'in muskarinik etkilerini ortadan kaldırır; fakat nikotinik etkilerine karşı etkisizdir. **Enzim reaktivatörleri** ise, geri-dönüşsüz şekilde inhibe edilmiş olan kolinesteraz enzimi moleküllerine bağlanırlar; enzimi çalışamaz hale getirmiş olan orgonfosfatlı insektisid molekülünü **"nükleofilik saldırı"** sonucu, enzim üzerindeki bağlanma yerinden koparırlar. Böylece enzimi tekrar çalışır hale getirirler ("reaktivite ederler"). Pralidoksim ve obidoksim SSS'ne giremediklerinden oradaki enzimi reaktive edemezler.

Sözkonusu zehirlenmede **atropin ilk kullanılacak** ilaçtır. Hasta "atropinlendikten" sonra pralidoksim veya obidoksim uygulanmasına geçilir. Pralidoksim ve obidoksim esas olarak zehirlenmenin çizgili kas belirtilerini düzeltirler. Bu ilaçlar bütün organofosfat zehirlenmelerinde aynı derecede antidotal etkinlik göstermezler. Pralidoksim, demeton, diazinon, diklorvos, fosfamidon, malation, metasistoks, mevinfos ve sarin zehirlenmelerinde etkili bulunduğu halde, şradan, metildiazinon, dimetoat, mipafoks ve dimefoks zehirlenmesinde etkisiz veya çok az etkilidir. Pralidoksim ve obidoksim'in etkinliği **zehirin alınmasından sonra geçen zamana** da bağlıdır; bu ilaçlar ne kadar erken verilirlerse o kadar güçlü etki yaparlar. Gecikme zehrin fosfor atomu ile enzimin esteratik noktası arasındaki bağlanmayı güçlendirir (eskime yani "aging" olayı) ve reaktivatörlerin etkinliğini engeller (bkz. s. 952). Tarımsal amaçla kullanılan organofosfatlara maruz kaldıktan sonra 36 saat geçmiş ise enzim reaktivatörleri çok az etkilidirler. Savaş zehiri olarak kullanılan bazı organofosfatlar birkaç dakikada eskimiş duruma geçerler; bu nedenle reaktivatör ilaçlarla tedavi için kısa bir süre bırakırlar.

Atropin, erişkinlere ilk olarak 2–4 mg dozunda tercihen i.v., aksi takdirde i.m. verilir; 3–10 dakikada bir 2 mg dozunda tekrar edilir. Atropin ile tedaviye, muskarinik belirtiler kaybolana ve hafif atropin zehirlenmesi belirtileri ortaya çıkana (özellikle ağız kuruluğu, ciltte kızarma ve

TABLO 71.3
Türkiye'de tarımsal savaşım aracı olarak kullanılan organofosfatlar[1]

Asefat (Orthene)
Azinfos-etil (Gusathion A)
Azinfos-metil (Gusathion)
Bromofos (Bromo)
Demeton-S- metil (Metacystox)
Demeton-merkaptofos (Cystox)
Dialifos (Torak)
Diazinon (Basudin, Bazinon)
Diklorvos (DDVP, Didifos)
Dikrotofos (Bicron)
Dimetoat (Poligor)
Dioksation (Delnav)
Disulfoton (Disyston)
Etion (Rhodocide)
Etoat-metil (Fltios)
Fenitrotion (Folithion, Komityon)
Fention (Lebaycid)
Fentoat (Kordial)
Foksim (Valaton)
Forat (Thimet)
Formotion (Anthio)
Fosalon (Zolone)
Fosfamidon (Fomidon)
Fosfolan (Cyolane)
Fosmet (Imidan)
Heptenofos (Hostaquick)
Klorfenvinfos (Birlane)
Klorpirifos-etil (Korban)
Klorpirifos-etil+sipermetrin (Nurelle D)
Klorpirifos-metil (Reldan)
Kuinalfos (Ekalux)
Malation (Hekthion, Cythion)
Metamidofos (Tamaron)
Metidation (Supracide)
Mevinfos (Phosdrin)
Mipafoks (Pestox)
Monokrotofos (Nuvacron)
Naled (Naled)
Ometoat (Folimat)
Oksdemeton-metil (Metasystox R)
Paration-metil (Folidol M)
Piridafention (Ofunack)
Primifos-metil (Actellic)
Profenofos (Curacron)
Protiofos (Tokuthion)
Protoat (Tanazone)
Tetraklorvinfos (Gardona)
Tiometon (Ekatin)
Triklorfon (Dipterex)
Triazofos (Hostathion)
Vamidation (Kilval)

1. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğünün Ruhsatlı Zirai Mücadele İlaçları (1999) adlı kitabından alınmıştır. Hepsi Türkiye'de ruhsatlandırılmıştır. Parantez içinde 1 veya 2 ticari ad gösterilmiştir, bazıları çok sayıda firma tarafından üretildiği için çok sayıda ticari adı vardır. Toz, ıslanabilir toz (WP), sıvı formülasyon (EC), granül (G), suda dağılabilir. granül (WG) ve diğer şekillerde üretilmişlerdir. Ticari adların tam listesi yukarıdaki kaynakta vardır.

pupillerde genişleme olana) kadar devam edilir. İlk günde total 200 mg'dan fazla atropin verilmesi gerekebildiği bildirilmiştir. Zehirlenmenin akut belirtileri geçince, ağız yolundan günde 3–4 kez 1–2 mg atropin vermek suretiyle, gerektiğinde atropinizasyon idame ettirilir. Çocuklarda atropin'in başlangıç dozu 0.5 mg i.v.'dir; idame dozları 0.02–0.05 mg/kg i.v. dir.

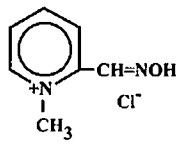
Pralidoksim'in klorür, iyodür ve metilsülfat tuzları mevcuttur. Erişkin bir hastada bir kezde 1 g (veya 15 mg/kg) dozunda i.v. kullanılır. Viyal içinde steril toz şeklinde bulunan bu ilaç 20 ml fizyolojik salin içinde çözülüp %5'lik solüsyon halinde yavaş olarak (en az beş dakikada) i.v. injekte edilir. Yirmi dakika içinde kaslardaki güçsüzlük düzelmedi veya geçtikten sonra yeniden başladı ise yukarda belirtilen doz tekrar edilir. Günde 4 g'a kadar verilebilir. Pralidoksim'in çocuklarda bir kezlik dozu alınan zehirin miktarına göre kg başına 20–60 mg'dır. Pralidoksim klorür ve metilsülfat i.m. yoldan da verilebilir.

Organik fosforlu insektisidlerle zehirlenmiş hastaları yukardaki ilaçlarla tedaviden sonra 48–72 saat devamlı gözlem altında tutmak gerekir. Zehirlenme belirtileri yeniden ortaya çıkabilir ve bu durumda tedavi tekrarlanır.

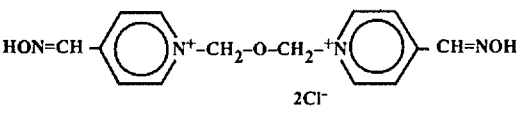
Pralidoksim verilenlerde başdönmesi, başağrısı, görme bozukluğu, bulantı ve kusma, hiperpne, taşikardi ve kas güçsüzlüğü meydana gelebilir. Atropin, pralidoksim ile birlikte kullanıldığında atropinizasyon belirtileri tek başma kullanılmasına göre daha erken gelişir.

Obidoksim klorür de, pralidoksim gibi, organofosfatlı bileşikler tarafından inhibe edilen enzimi reaktive eder. Daha güçlü bir reaktivatördür ve etkisi daha çabuk başlar Avrupa ülkelerinde pralidoksim yerine bu ilaç uygulanır. Taşikardi, hipertansiyon, paresteziler, yüzde sıcaklık duyumsama ve doku içine injeksiyon yerinde ağrı yapar.

Enzim reaktivatörleri karbamat türevi insektisidlerle ya da fizostigmin, neostigmin ve benzerleri gibi karbamat türevi ilaçlarla olan zehirlenmelere karşı etkisizdirler.



Pralidoksim klorür
(2-PAM)



Obidoksim klorür

2. Özgül tedavi ile birlikte yapılması gereken diğer uygulamalar: (i) Zehrin uzaklaştırılması. Hastanın zehirli ortamdan uzaklaştırılması, zehirle bulaşmış elbiselerin çıkartılması, cildin sodyum bikarbonat solüsyonu veya bu madde yoksa sabunla yıkanması (kalevi ortamda sözkonusu maddeler genellikle çabuk inaktive olurlar), mide aspirasyonu ve yıkanması. (ii) Solunum yollarının açık kalmasının sağlanması (gerektiğinde trakea intubasyonu, trakeostomi ve bronş salgısının aspirasyonu). (iii) Gerektiğinde mekanik solunum, oksijen inhalasyonu, akciğer ödemine karşı diüretik ilaç (furosemid) injekte edilmesi. (iv) Konvülsiyonlar atropin ile geçirilmezse i.v. diazepam tedavisi uygulanır (bkz. 59. Konu). (v) Diğer semptomatik tedavi yöntemleri.

Karbamatlı insektisidlerle zehirlenmeler

Karbamik amid (karbamat) türevi insektisid ve akarisidler arasında, **aldikarb, aminokarb, butakarb, karbanolat, karbaril (Sevin), karbofuran, dioksokarb, etiofen, metiokarb, metomil, primikarb, promekarb, ve aprokarb (propoksur, Baygon)** adlı bileşikler bulunur.

Organik fosfatlı bileşikler gibi, kolinesteraz enzimlerini inhibe ederler. Ancak onlardan önemli bir farkları vardır; bu, enzimi geri-dönüşlü biçimde inhibe etmeleridir. Memelilerde onlardan çok daha az toksiktirler.

Akut zehirlenme belirtileri: Organosfosfatlı insektisid zehirlenmelerindeki belirtilerin aynıdır.

Tedavi: (i) Mide–barsak kanalının boşaltılması: Zehir ağız yolundan alınmışsa hasta kusturulur, mide yıkanır ve tuzlu müshil verilir. (ii) Erişkinlere 0.4–2 mg i.v. atropin injekte edilir. Atropinizasyon belirtileri ortaya çıkana (ağız kuruluğu ve cilt kızarıklığı olana, eğer belirgin miyozis varsa pupillerde genişleme olana) kadar bu doz 15–30 dakikada bir tekrarlanır. Toplam dozun organofosfat zehirlenmesi tedavisindeki kadar fazla olmasına genellikle gerek kalmaz. Çocuklarda başlangıç dozu 0.05 mg/kg i.v.'dir; gerekirse yukardaki aralıklarla injeksiyon tekrarlanır. Ağır zehirlenme olgularının 24 saat gözlem altında tutulması tavsiye edilir. (iii) Gerekirse ventilasyona respiratörlerle yardım edilir. (iv)Pralidoksim ve benzeri ilaçlara gerek yoktur, kullanılmazlar.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR

1. **Betanekol klorür müstahzarları:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
2. **Karbakol müstahzarları:**
   - Miostat İntraoküler Solüsyon (Alcon): %0.01karbakol 1 ve 12x1.5 ml Flakon/kutu.
3. **Pilokarpin hidroklorür oftalmik solüsyon (göz damlası) müstahzarları:**
   - Salagen Film Tablet (Novartis): 5 mg pilokarpin HCl, 84 Tablet/kutu.
   - Pilosed Oftalmik Çözelti (Bilim): %2 ve %4 pilokarpin HCl, 5 ml şişe/kutu .
4. **Majistral reçete ile eczanelerde yaptırılabilen preparatlar:**
   - Pilokarpin hidroklorür veya nitrat: Oftalmik solüsyon (istenilen yüzdede).

II. ANTİKOLİNESTERAZ İLAÇLAR

1. **Neostigmin bromür ve mezilat müstahzarları:**
   - Neostigmin Ampul (Adeka): 0.5 mg neostigmin mezilat/ml, 6 ve 50x1 ml Ampul/Kutu.
2. **Piridostigmin bromür müstahzarları:**
   - Mestinon Draje (Meda Pharma): 60 mg piridostigmin, 20 draje/kutu.
3. **Edrofonyum klorür müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
4. **Fizostigmin (eserin) salisilat preparatları:**
   - Majistral reçete ile oftalmik solüsyonu (istenilen yüzdede) veya injeksiyonluk solüsyonu (hastane eczanelerinde) yaptırılabilir.
5. **Ekotiofat iyodür müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

III. ANTİDOTLAR

1. **Atropin sülfat'ın injeksiyonluk müstahzarları:***
   - Atropin Sülfat Ampul (Drogsan, Galen, Osel ve Biofarma): 1 ml'de 0.25 mg,0.5 mg ve 1 mg atropin sülfat içeren ampuller. 10 ve 100 Ampul/kutu.
2. **Pralidoksim klorür müstahzarları:**
   - PAM Injection Sumitomo: 500 mg/20 ml'lik ampuller. 5 ampul/kutu (İl Sağlık Müdürlüklerinden ya da Refik Saydam H.M. Başkanlığı Zehir Danışma Merkezinden (telefon 0800 314 79 00) temin edilir).
   - Contrathion Flakon (Keymen): 200 mg pralidoksim/10ml, 10 Flakon/kutu.
3. **Obidoksim klorür müstahzarları:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
4. **Amanita phalloides grubu mantarla zehirlenmeye karşı antidotlar:**
   a) **Penisilin G müstahzarları:**
      - Türkiye'de kristalize potasyum penisilin G müstahzarları vardır (bak. 17. Konunun sonu).Yüksek dozda verilirlerse potasyum yüklenmesine neden olabilirler; sodyum tuzu halinde kristalize penisilin Türkiye'de bulunmaz.

   b) **Silibinin müstahzarları:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

* Organofosfat zehirlenmelerinde burada gösterilenlere göre daha yüksek yitilikli injeksiyonluk atropin solüsyonu kullanmak gerekir (bak. 14. Konu).

72. Konu
PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR (ANTİMUSKARİNİK İLAÇLAR)

Giriş • Sınıflandırma • 1. Belladon Alkaloidleri • Atropin ve Skopolamin • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri• Atropin Zehirlenmesi • 2. Belladon Alkaloidlerinin Sentetik Analogları • 3. Kuvaterner Amin Türevleri • Pirenzepin • Parasempatolitik İlaçların Yan Tesirleri ve Kontrindikasyonları • Papaverin–Benzeri Antispazmodik İlaçlar • Parasempatolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Müstahzarlar Örnekleri •

Düz kas, dış salgı bezi ve kalp hücreleri gibi efektör hücrelerin muskarinik tipteki kolinoseptörlerini (kolinerjik reseptörlerini) bloke eden ilaçlardır. Kolinerjik reseptörlerin nikotinik tipte olanlarını (sempatik ve parasempatik gangliyon hücrelerindeki, adrenal medulla hücrelerindeki ve nöromüsküler kavşaktaki reseptörler gibi), genellikle bloke etmezler; yalnız, kuvaterner amin türevi olanlar bu kuralın dışında kalırlar. Bu son özelliğe olanlar, zayıf derecede de olsa, sayılan yerlerdeki nikotinik reseptörleri de bloke ederler ve böylece efektör hücreye yönelik parasempatik impuls trafiğini iki farklı düzeyde (parasempatik gangliyon ve nöroefektör kavşak düzeyinde) keserler. Parasempatolitik ilaçlar doğaldır ki damar düz kasları gibi parasempatik innervasyonu olmayan yerlerdeki muskarinik reseptörleri de bloke ederler. Antimuskarinik etkilerinin diğer bir özelliği, klinikte halen kullanılan atropin, skopolamin ve diğer parasempatolitik ilaçların pek çoğunun muskarinik reseptörlerin dört alt–tipine (M_1, M_2, M_3 ve M_4 reseptörlere, bkz. 70. Konu) karşı eşit afinite göstermeleri ve bu bakımdan belirgin bir seçiciliklerinin (selektifliklerinin) olmamasıdır.

Reseptör blokajından sonra bu ilaçların farmakolojik etkilerinin oluşması efektör organlar üzerinde varolan **parasempatik tonusun azalmasına veya ortadan kalkmasına** bağlıdır. **Parasempatik denervasyon** yapılmış bir yapıda (örneğin siliyer gangliyonu çıkarılmış gözde) etki oluşturmazlar. Parasempatik innervasyonu olmayan damar sisteminde de bu nedenle belirgin bir özgül etkileri yoktur; ancak ilaç olarak dışardan verilen asetilkolin ve diğer muskarinik agonistlerin vasküler etkilerini antagonize ederler. Organların çoğunda dual otonomik invervasyon olduğu için parasempatolitik ilaçlar tarafından parasempatik tonusun kaldırılması, sempatik tonusun egemen duruma geçmesine neden olur. Bu nedenle parasempatolitik ilaçların etkilerinden bazıları, sempatomimetik ilaçlarınkine benzer.

Parasempatolitik ilaçların bazılarında (adifenin ve flavoksat gibi) papaverin–benzeri etkinlik mevcuttur ve bunlar bazı düz kasları hem muskarinik reseptörlerini bloke etmek suretiyle ve hem de onların kontraksiyon mekanizmalarını direkt olarak etkilemek suretiyle gevşetirler. İlacın düz kası gevşetmesi ile ilgili bu iki etkiyi birbirinden ayırmak için ilkine (reseptör üzerinden olana) **nörotrop** etki, ikincisine (direkt olana) **müskülotrop** veya **myotrop** etki denilir.

Dışardan verilen asetilkolin ve antikolinesterazlar gibi hem muskarinik ve hem de nikotinik etkili ilaçların sadece muskarinik etkilerini önlerler; nikotinik etkilerine dokunmazlar; fakat adıgeçen ilaçların kardiyovasküler sistem üzerinde belirgin bir depresyonla kendini gösteren parasempatomimetik etkilerini bloke ettikleri için, onların sempatik gangliyonların stimülasyonuna bağlı kardiyostimülan ve vazopresör etkilerinin belirgin duruma geçmesine neden olurlar. Başka bir deyişle bu ilaçların nikotinik etkilerini artırabilirler. Nitekim deney hayvanlarında aşırı dozda asetilkolin injeksiyonu kalp durması ve aşırı hipotansiyon sonucu ölüme yol açtığı halde, yeterli dozda atropin verilip muskarinik reseptörlerin bloke edilmesinden sonra aşırı dozda asetilkolin verilmesi, sempatoadrenal sistemin stimülasyonu sonucu kalpte hızlanma ve kan basıncından yükselme yapar.

Atropin ve skopolamin gibi tersiyer amin türevi ilaçlar kan–beyin engelini aşarak SSS'ne girerler ve oradaki muskarinik reseptörleri de bloke ederler; buna bağlı santral etkiler oluştururlar. SSS'de muskarinik reseptörler daha ziyade korteks, striatum, hipokampus ve beyin sapındaki nöronlarda bulunur (bkz. 54. Konu). Kuvaterner amin türevi parasempatolitikler santral etkinlik gösteremezler.

Gangliyon bloke edici etki gösteren kuvaterner amin türevi ilaçlar dışında kalan diğer üyeler arasında parasempatolitik etkileri yönünden varolan farklar, kalitatif niteliktе değil kantitatif niteliktedir. Bu ilaçların çoğu yeterli dozda verildiklerinde aynı etki kalıbını oluştururlar. Etki kalıbı ile ilgili önemli bir nokta **organların muskarinik reseptörlerinin bu ilaçlara karşı duyarlığının farklı olmasıdır.** En kolay bloke edilen yapılar tükrük bezleri, solunum yollarının mukoza bezleri ve ter bezleridir. Bunlar ufak dozda ilaçla bile bloke olurlar veya başka bir deyişle, yeterli dozda ilaç verilince önce bu yapıların blokajına ilişkin etkiler ortaya çıkar. Doz artırıldığında bu organlara ilave olarak gözdeki ve kalpteki muskarinik reseptörlerin bloke edildiğini gösteren belirtiler gözükür. Doz daha da artırılırsa, gastrointestinal kanal ve mesane düz kasları etkilenir. İlaçların antimuskarinik etkilerine karşı en dayanıklı efektör hücreler, midenin asid salgılayan paryetal hücreleridir. Bu nedenle, parasempatolitik ilaçların midenin asid salgılaması üzerindeki görece zayıf inhibitör etkisi, yüksek dozda verildikleri zaman ve yukarıda sayılan diğer yerlerdeki etkilerle birlikte ortaya çıkar.

Reseptör düzeyindeki etki mekanizması Parasempatolitik ilaçlar, periferde nöroefektör kavşaklarda ve SSS'ne girebilenler oradaki muskarinik sinapslarda, salıverilen

asetilkolin ile muskarinik reseptörlere karşı yarışırlar. Bu ilaçlar, asetilkolin'in ve parasempatomimetik ilaçların **kompetitif antagonisti**dirler.

Seçicilikleri: Atropin ve benzeri ilaçlar, parasempatik sinir stimülasyonuna bağlı olarak efektör organlarda meydana gelen yanıtları dışardan verilen parasempatomimetik ilaçlarla veya antikolinesterazlarla oluşan yanıtlara göre daha az bloke ederler. Bunun bir nedeni birinci durumda sinir ucundan salıverilen asetilkolin'in kavşak aralığında kısa bir süre için de olsa oldukça yüksek bir konsantrasyon oluşturmasıdır. Dışardan verilen atropin kavşak aralığına ekstraselüler sıvıdaki miktarı ile orantılı bir şekilde sokulduğu için yüksek konsantrasyondaki asetilkolin'in etkisini kolayca ortadan kaldıramaz. Dışarıdan ilaç olarak verilen asetilkolin veya diğer kolinerjik agonistler kavşak içinde, sinir ucundan salıverilen endojen asetilkolininki kadar yüksek bir konsantrasyon oluşturamazlar.

Deneysel preparatlarda yüksek dozlarda ve bunlara uyan yüksek konsantrasyonlarda atropin'in seçiciliği kaybolur; şöyle ki, muskarinik reseptörlerden başka histaminerjik, serotonerjik ve adrenerjik reseptörleri de bloke edebilir, ayrıca lokal anestezik etki ve düz kaslarda papaverin-benzeri etki yapabilir. Bu durumun deneysel farmakoloji yönünden önemi olabilir; klinik önemi yoktur.

Sınıflandırma

Parasempatolitik ilaçlar kaynak ve kimyasal yapılarına göre 4 grupta toplanabilirler: (i) **Belladon alkaloidleri,** (ii) **Belladon alkaloidlerinin sentetik analogları,** (iii) **Kuvaterner amin türevleri** ve (iv) **Seçici etkili parasempatolitik ilaçlar.**

Bazı aminoalkoller (triheksifenidil, biperiden, sikrimin, prosiklidin), aminoalkol eterler (benztropin, orfenadrin) ve bazı fenotiazinler gibi santral antikolinerjik ilaçlar, Parkinson hastalığın tedavisinde kullanılırlar; bunlardan 69. Konuda sözedilmiştir.

1. BELLADON ALKALOİDLERİ

Bunlar **atropin ve skopolamin (hyosin)**'dir; yapıca kuvaterner değil, tersiyer amindirler. İkinci, birincinin epoksid türevidir, ondan bir fazla oksijen içermesi ile ayrılır. Atropin, kimyasal bakımdan hyosyamin'in rasemik şeklidir (D,L-hyosyamin). Skopolamin ise kimyasal adıyla L-hyosin'dir.

Bu alkaloidler belladon (Atropa belladonna), jüskiyam (Hyocyamus niger, jusquiame) ve tatula (Stramonium) bitkilerinin çeşitli kısımlarında bulunurlar. Bu bitkiler Solanase (Solanaceae) familyasındandırlar. Sözü edilen alkaloidlere **solanase alkaloidleri** adı da verilir. Canlı bitkide atropin değil, L-hyosyamin bulunur; bitki kurutulduğunda ve ekstraksiyon işlemleri sonrasında son madde rasemizasyona uğrar ve atropin haline geçer. Hyosyamin'in D şekli parasempatolitik etki göstermez. L-hyosin de, D-şekline göre gerek parasempatolitik ve gerekse santral etkileri yönünden çok daha güçlüdür.

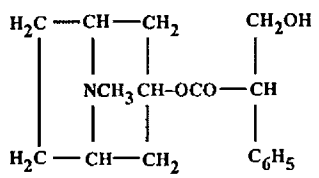
Farmakokinetik özellikleri

Ağız yolundan alınan atropin ve skopolamin mide-barsak kanalından tamamiyle ve çabuk absorbe edilir. Etkileri, alınışlarından sonra 1 saat içinde başlar ve 3–4 saat kadar sürer. Gözdeki midriyazis bunun bir istisnasını oluşturur; bu etkinin ortadan kalkması genellikle 24 saati bulur. Kuvaterner amin türevlerinin ağızdan alman dozlarının ancak %10–25'i absorpsiyona uğrar. Atropin'in yarıya yakın bir kısmı, karaciğerde bulunan esterazlar tarafından hidroliz edilir. Kalan kısmı değişmeden idrarla atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 2.5 saattir. Atropin ve skopolamin zehirlenmesinde idrar içinde önemli miktarda değişmeden çıkan ilaç bulunduğundan idrarın kedi gözüne damlatılması, belirgin midriyazis oluşturur. Bunun zehirlenme teşhisinde yararı olabilir.

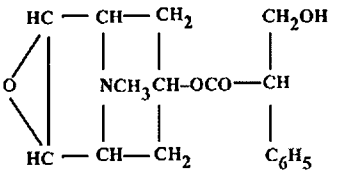
Skopolamin metilbromür mastoid bölgenin cildinden iyi absorbe edilir. Bu ilacın transdermal terapötik sistem (flaster) şeklinde ve kulak arkasına yapıştırılan bir preparatı taşıt tutmalarına karşı uzun süren koruyucu etki sağlayabilir.

Farmakolojik etkileri

Atropin ve skopolamin'in parasempatolitik etkilerinin niteliği yönünden aralarında bir fark yoktur; sadece kantitatif yönden fark vardır. Şöyle ki skopolamin bazı yapılar (ter, tükrük ve havayolu mukoza dış salgı bezleri ile gözde iris ve silyer kas) üzerinde atropin'den daha güçlü etkinlik gösterir. Diğer yapılarda ise (kalp, gastrointestinal kanal ve bronş düz kasları gibi) atropin, skopolamine göre daha güçlü ve daha uzun süren etki yapar. Bu iki ilacın klinikte kullanılan dozlarda yaptıkları santral etkiler arasında nitelik yönünden farklar vardır. Atropin bu dozlarda SSS'ini deprese edip uyuşukluk yapmadığı için pek çok indikasyonda skopolamin'e tercih edilir. Skopolamin parasempatolitik etkileri yanında belirgin sedatif etki yapar.



Atropin



Skopolamin

Şekil 72.1. Atropin ve skopolaminin kimyasal formüllerinin karşılaştırılması.

Aşağıda belirtilen parasempatolitik etkiler pratik nedenlerle belladon alkloidlerinin etkisi olarak sunulmuştur. Gerçekte **diğer gruplardaki parasempatolitik ilaçlar da aynı etkileri oluştururlar.**

Kardiyovasküler sistem: Belladon alkaloidlerinin bu sistemle ilgili en belirgin etkileri kalbin atış hızı üzerindedir. Atropin, insanda 0.5 mg veya daha yukarı dozlarda verilirse sinus düğümü hücrelerinin M_2 muskarinik reseptörlerinin blokajı sonucu inhibitör vagal tonusu kaldırır ve **taşikardi yapar**. Atropin ve özellikle skopolamin ufak dozda verildiğinde taşikardi yerine sadece bradikardi oluşturubilir. Bu paradoksik etkinin düşük dozda verilen atropin ve skopolamin'in postgangliyonik kolinerjik uçlarda asetilkolin salıverilmesini baskılayan M_1 otoreseptörlerini bloke ederek asetilkolin salıverilmesini artırmalarına bağlı olduğu gösterilmiştir. Olağan dozda verilen atropin de başlangıçta kısa süren bir bradikardi yapabilir. Taşikardi, bebekler, çocuklar ve yaşlılar gibi bazal kalp atış hızı, aradaki yaş gruplarına göre fazla olanlarda pek belirgin olmaz.

Atropin, A–V düğüm üzerindeki vagal tonusu azaltmak suretiyle A–V iletimi de hızlandırır. Bu etki vagal refleks sonucu A–V iletimin yavaşladığı veya durduğu A–V blok durumlarında (myokard infarktusunda olduğu gibi) belirgin bir şekilde ortaya çıkar. Ancak aşırı dozda verildiğinde A–V blok ve nodal ritm oluşturabilir. Atropin görece sık olarak ve genellikle ektopik atış şeklinde aritmilere neden olabilir.

Atropin belirtilen pozitif kronotropik ve pozitif dromotropik etkisi nedeniyle solunum yollarının tahrişi, periton tahrişi ve ellenmesi, baroreseptör bölgelerin uyarılması ve kalp kateterizasyonu gibi vagal kardiyak refleksi tetikleyen manipülasyon ve girişimler sırasında geçici kalp inhibisyonunu ve asistoliyi önlemek için kullanılır.

Atropin'in damar sistemi üzerindeki etkileri yaygın ve belirgin değildir. Bunun nedeni damar yataklarının pek çoğunun **parasempatik (inhibitör) innervasyona sahip olmamasıdır**. Sözü edilen durum nedeniyle atropin vasküler rezistansı değiştirmez ve kan basıncında belirgin bir değişme yapmaz. İlacın yaptığı taşikardiden ötürü kalp debisinde hafif bir artma olursa da bu kan basıncını etkileyecek derecede değildir. 2 mg veya daha yüksek (aşırı) dozlarda verildiğinde aşırı derecede taşikardi nedeniyle kalbin dolması bozulur, debide ve kan basıncında hafif bir düşme olur.

Atropin, damarlar üzerinde kendi başına belirgin bir etki yapmamakla beraber, onların muskarinik reseptörlerini bloke eder. Bu nedenle, asetilkolin ve diğer parasempatomimetik ilaçlar injekte edildiğinde oluşan belirgin vazodilatasyonu ve hipotansiyonu önler.

Olağan dozda atropinle seyrek olarak, fakat atropinle zehirlenenlerde çoğu kez, cilt damarlarında belirgin vazodilatasyon oluşur ve cilt kızarır (flushing). Cilt kızarması, yüz, boyun ve göğsün üst kısımlarında özellikle belirgindir. Cilt damarlarının vazodilatasyonu, terleyememenin ısı kaybı üzerindeki olumsuz etkisini telafi etmek üzere ısı düzenleme merkezinin vazodilatasyonla (radyasyonla) ısı kaybını artırmasına ve atropin'in histamin salıverici etkisine bağlıdır. Atropinle zehirlenenlerde ciltteki yaygın kızarma ve hipertermi nedeniyle kızılı taklit eden bir klinik tablo ortaya çıkar ve yanlış tanıya götürebilir.

Göz: İris sfinkter kası üzerinden parasempatik büzücü tonusu kaldırarak sempatik etkinliğin egemen duruma geçmesine neden olduklarından parasempatolitik ilaçlar **midriyazis** yaparlar. Bundan dolayı fotofobi olur. Silyer kası gevşetirler, böylece bu kasın oluşturduğu halkanın çapını genişletirler ve sonuçta lensin kenarlarından çepeçevre çekilmesine neden olurlar, lensin bombeliğini ve kırıcılığını azaltırlar. Yakın görme bozulur ve yakındaki cisimler bulanık görülür. Silyer kastaki gevşemenin yolaçtığı bu duruma **akomodasyon felci (siklopleji)** adı verilir. Sayılan etkiler atropin ve skopolamin solüsyonu göze lokal uygulandığında belirgin bir şekilde oluşur ve çok uzun (yaklaşık bir hafta) sürer. Sistemik olarak verilen atropin ufak dozlarda gözü etkilemez. Skopolamin ufak dozlarda da etkilidir. Bu ilaçların sistemik olarak verilmesi sonucu gözde oluşan etkiler lokal uygulamaya göre kısa sürer, 24 saat içinde ortadan kalkar. Silyer kas üzerindeki etki ve ona bağlı olan akomodasyon felci ile görme bozukluğu iristekine (midriyazise) göre daha kısa sürer.

Midriyazis sonucu irisin kenarlara toplanması ve kalınlığının artması, iris ile kornea arasındaki açının daralmasına ve aköz hümörün kornea çevresindeki Schlemm kanalına drenajının güçleşmesine neden olur. Silyer kasın gevşemesi de sözü edilen açının daralmasına katkıda bulunur. Bunların sonucu olarak aköz hümörün gözden çıkışının zorlaşması, normal gözde ve açık–açılı glokomlu hastanın gözünde göziçi basınçta çok az bir artma yapabilir. **Dar–açılı glokomlu** hastanın gözünde ise göziçi basınç aşırı derecede yükselir ve acil bir tıbbi durum olan akut konjestif glokom krizi ortaya çıkabilir. Parasempatolitik ilaçlarla oluşan midriyazis, siklopleji ve göziçi basınç artması pilokarpin veya fizostigmin gibi parasempatomimetik ilaçların solüsyonunu göze damlatmak suretiyle ortadan kaldırabilir. Ancak sayılan parasempatomimetik ilaçların söz konusu etkinliği kısa sürdüğünden damlatmaya aralıklı bir şekilde uzunca bir süre devam etmek gerekir.

Dış salgı bezleri: Belladon alkaloidleri ufak dozlarda bile ter bezleri ve tükrük bezlerinin salgısını inhibe ederler. Bunun sonucu ciltte kuruluk (anhidroz) ve ağız kuruluğu (kserostomi) oluşur. Ağızdaki kuruluk nedeniyle konuşma ve yutma zorlaşabilir. Tükrükbezlerinde parasempatik sinir stimülasyonu veya ter bezlerinde sempatik (kolinerjik) sinir stimülasyonu sonucu meydana gelen salgı artması, atropin ile önlendiği halde bu olaya eşlik eden lokal vazodilatasyon önlenmez. Son etki kolinerjik sinir ucundan salıverilen asetilkolin'e değil onunla birlikte salıverilen ko–transmiter VİP'e bağlıdır (bkz. 70. Konu).

Ter bezlerinin yaygın tipini teşkil eden **ekrin ter bezlerinin** salgısı parasempatolitik ilaçlarla azaltılır veya durdurulur; kısıtlı dağılım gösteren ve sempatik adrenerjik sinirler tarafından innerve edilen **apokrin ter bezlerinin** sal-

gısı (koltuk altında olduğu gibi) bu ilaçlarla bloke edilmez.

Parasempatolitik ilaçların terlemeyi inhibe etmesi ve bu yoldan ısı kaybını engellemesi vücut temperatürünü yükseltebilir (hipertermi). Bu etki yüksek dozlarda ve ateşli hastalık veya sıcak ortamda çalışma gibi ısı üretiminin arttığı ya da fazla giyinme gibi ısı kaybının azaldığı durumlarda belirgin olur. Hipertermi bebekler ve çocuklarda daha kolay meydana gelir ve bunlarda atropin ve skopolamin optimal dozlarda bile belirgin hipertermi ve ciltte kızarma ("flushing") yapabilir; temperatür 42° ve 43°C'e kadar çıkabilir. Bu ilaçların köpekler gibi terleme yeteneği olmayan türlerde hipertermi oluşturmaması, hiperterminin termoregülatör merkez üzerindeki direkt bir etkiden ziyade, terleme inhibisyonundan ileri gelen periferik etkiye bağlı olduğunu gösterir.

Trakea ve bronş mukozasındaki su ve mukus salgılayan bezler de belladon alkaloidleri tarafından inhibe edilirler ve mukozada kuruma meydana gelir; fakat bu etki tükrük bezleri üzerindeki etki kadar güçlü değildir. Mukosilyer transport (ipratropium bromür hariç) parasempatolitik ilaçlar tarafından inhibe edilir. Solunum sistemindeki aşırı salgıyı düzeltmek için skopolamin veya atropin kullanılabilir.

Mide mukozasının **asid salgılayan paryetal hücreleri,** atropin ve skopolamin'in etkisine oldukça dayanıklıdır. Farkedilir bir etki oluşturmak için atropin'in 1 mg veya daha yüksek dozda verilmesi gerekir ve etki buna karşın kısa sürer. Açlık sırasındaki asid salgılanması, sağlam öznelerde belirgin bir şekilde veya tamamiyle bloke edilir; fakat peptik ülserli hastalarda blokaj sağlam kişilerdeki kadar olmaz. Bezlerin salgıladığı sıvı hacmi azalır, salgı içindeki asid konsantrasyonundaki azalma fazla olmaz; fakat salgılanan toplam asid miktarı azalır. Sindirimin psişik, gastrik ve intestinal dönemlerindeki asid salgılanması, söz konusu ilaçlar tarafından, açlık (sindirim dışı) salgısı kadar fazla inhibe edilmez. Belladon alkaloidlerinin asid salgısı üzerindeki etkisinin, döneme göre fazla olmaması ve değişkenliği salgıda parasempatik sinir stimülasyonu yanında hormonal faktörlerin de değişik ölçüde rol oynamasına bağlıdır (bkz. 95. Konu). Parasempatomimetik ilaçların yaptığı asid salgılanması ise tamamiyle bloke edilir. Alkaloidler mide mukozasında musin ve pepsin salgılayan hücreleri, asid salgılayan hücrelere oranla daha fazla inhibe ederler.

Histamin injeksiyonu, kafein uygulanması veya alkol alınmasına bağlı olarak mide asid salgısında meydana gelen artma atropin tarafından ancak kısmen önlenebilir.

Pankreasın dış salgısı, barsak mukozasındaki bezlerin salgısı, safra salgılanması ve safra kesesinin boşalması sinirsel kontroldan ziyade hormonal kontrol altında olduğundan söz konusu ilaçlar bunları fazla etkilemezler. Pankreas dış salgısında yaptıkları kısıtlı azalma, esas olarak asidi azalmış mide içeriğinin duodenuma geçtiğinde tetiklediği sekretin salgılamasının azalmasına bağlıdır. Meme bezlerinin süt salgılaması üzerinde etkisizdirler.

Gastrointestinal düz kaslar: Atropin ve skopolamin gastrointestinal kanalın motor etkinliği üzerinde parasempatik sinir stimülasyonun yaptığı artırıcı etkiyi kısmen antagonize ederler; injekte edilen parasempatomimetik veya antikolinesteraz ilaçların peristaltizmi artırıcı etkisini ise tamamiyle ortadan kaldırabilirler. Spontan peristaltik hareketlerin sıklığı ve amplitüdü ile çeper kaslarının tonusu bu ilaçlar tarafından azaltılır. Sfinkter kaslarının (pilor gibi) gevşemesi zorlaştırılır. Bu etkilere bağlı olarak atropin ve skopolamin midenin boşalmasını geciktirirler, barsak içeriğinin geçiş (transit) hızını yavaşlatırlar ve barsaktaki transit süresini uzatırlar. Bunun sonucu konstipasyon oluşabilir. Diğer sfinkterlerden farklı olarak, özofagus alt sfinkteri antikolinerjik ilaçlar tarafından gevşetilebilir.

Mide–barsak kanalında spazm mevcutsa, belladon alkaloidlerinin tonus ve motiliteyi azaltıcı etkileri spazm olan bölgede daha belirgin olur. Bu ilaçlar **antispazmodik** olarak kullanılabilirler.

Diğer düz kaslı yapılar: Mesanenin detrusor (çeper) düz kaslarını gevşetirler; sfinkter ve trigon bölgesindeki düz kasların ise tonusunu artırırlar. Bunun sonucu miksiyon güçlüğü oluştururlar. Mesanenin kapasitesini artırırlar. Bu etkileri nedeniyle mesane inkontinensinin (idrar tutma zorluğu veya idrar tutamama) çeşitli tiplerinin tedavisinde kullanılırlar. Parasempatik sinir stimülasyonuna bağlı olarak mesanenin motor etkinliğinde oluşan değişmeleri, gastrointestinal sistemde de olduğu gibi, tamamiyle bloke edemezler. Bunun nedeninin, bu yapılara gelen parasempatik sinirler içinde kolinerjik sinir lifleri yanında, etkisi atropinle bloke edilmeyen purinerjik ve diğer kolinerjik-olmayan liflerin de bulunması olduğu sanılmaktadır. Oksibutinin, flavoksat, tolterodin, trospium ve propiverin'in **mesaneye görece seçici etki yaptıkları** ileri sürülmüştür.

Atropin yeterli dozda verildiğinde **üreterler**in tonusunu ve motilitesini azaltır, böbrek pelvisini ve üreterleri genişletir. Prostaglandin sentez inhibitörü analjezik ilaçlarla birlikte kullanılırsa, lokal prostaglandin sentezindeki artmanın üreter peristaltizminin artmasındaki rolü nedeniyle daha iyi bir gevşeme yapar. Yeni bir parasempatolitik ilaç olan **tolterodin**'in hayvan modellerinde ve insanlarda mesaneye selektif etkili olduğu görülmüştür. **Safra kanalları ve safra kesesi**nin tonus ve motilitesi üzerinde atropinin inhibitör etkisi hafiftir. Bu yapıların spazmına karşı iyi bir antispazmodik değildir. Oddi sfinkteri üzerindeki etkisi de zayıf ve değişkendir; ekseriya gevşetir, fakat bazen bu yapının kasılmasını artırabilir. Morfin ve diğer bazı narkotik analjezikler injekte edildiğinde meydana gelen Oddi sfinkteri spazmı ve safra basıncındaki yükselmeyi gidermekte atropin; organik nitratlar kadar, hatta teofilin kadar, etkili değildir.

Atropin **bronş** düz kaslarında, parasempatik büzücü tonusu kaldırarak, hafif bronkodilatasyona neden olur ve zorlu ekspirasyon hacmini artırır. Bu etkisinin zayıflığı nedeniyle ve ayrıca bronş mukozasını kuruttuğu ve balgamın atılmasını zorlaştırdığı için bronşiyal astma tedavisinde değeri yoktur. Deney hayvanlarında atropin'in trakea epi-

tel hücrelerinin kirpiklerinin hareketini inhibe ettiği ve mukosilyer transportu azalttığı gösterilmiştir. Yapıca metilatropine benzeyen bir parasempatolitik ilaç olan **ipratropium bromür** ve **tiotropium bromür** aerosol şeklinde, inhalasyon yoluyla astmalı veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunan hastalarda bronkodilatasyon yapmak için kullanılır (bkz. 52. Konu); bu ilaçların bu yoldan uygulanması ile, belirgin yan tesir oluşturmaksızın, beta–mimetik bronkodilatör ilaçlarınkine yakın derecede bronkodilatör etki oluşturulur.

Atropin sülfat genel anesteziden önce premedikasyon için ameliyat sırasında oluşan bradikardiyi önlemek ve tedavi etmek için, düz kas spazmının eşlik ettiği gastrointestinal bozuklukların semptomatik tedavisi için, kardiyopulmoner resüsitasyonu desteklemeki çin, anesteziyolojide uygulanan nöromüsküler bloğu antikolinesteraz ilaçlarla kaldırırken onların muskarinik yan etsirlerini önlemek için ve organo-fosfat insektisidlerle zehirlenmelerde antidot olarak kullanılır. Akut beta-blokör ilaç zeirlenmesinde bradikardiyi düzeltmek için de kullanılır. Ancak bu atropin gangliyon bloke edici bir ilaç değildir. Otonomik gangliyonlarda ve çizgili kaslarda nöromüsküler kavşakta bulunan nikotinik reseptörler üzerinde atropin etkisizdir.

Atropin ve skopolamin uterus motilitesi ve tonusu üzerinde doğum sırasında veya diğer zamanlarda belirgin bir etki göstermez. Dismenoreye karşı kullanılmazlar.

SSS'deki etkileri : Atropin, yukarıda belirtildiği gibi, mutad dozlarda belirgin bir SSS depresyonu ve buna bağlı uyuşukluk yapmaz. Skopolamin ise depresyon yapar, özellikle parenteral verildiği zaman sedasyon, uyuşukluk, yorgunluk, öfori ve amnezi yapar. Hipnotik etki yapabilir; uykunun REM dönemini kısaltır, rüyasız uykuya neden olur. Bazen hallüsinasyonlar, huzursuzluk hali ve deliryum oluşturabilir. Atropin bu sayılan santral etkileri yönünden skopolamin kadar güçlü olmadığından olağan dozda verildiğine ruhsal durumda belirgin bir değişme yapmaz. Solunumun sayısında ve bazen derinliğinde hafif artma yapabilirse de bu durum solunum merkezinin stimülasyonundan ziyade bronkodilatasyon sonucu "ölü mesafe" nin genişlemesine bağlıdır. Zehirlenme halinde olduğu gibi atropin 10 mg veya daha yüksek dozda halüsinasyon, deliryum, hipereksitasyon ve ajitasyon oluşturur; kişiyi tam bir amnezi içine sokar. Bu **psikotik nitelikteki etkiler** çocuklarda ve yaşlılarda, daha duyarlı olmaları nedeniyle daha küçük dozda meydana gelebilir. Çok yüksek dozda atropin ve skopolamin, koma oluştururlar, konvülsiyon yaparlar ve solunum merkezini felcederek ölüme neden olurlar.

Belladon alkaloidleri korteksin elektriksel etkinliğini azaltırlar. Buna bağlı olarak EEG'de dalgaların frekansını azaltırlar ve amplitüdünü artırırlar (senkronizasyon). Uyuklama haline özgü olan bu EEG tablosu, atropin'in davranışsal eksitasyon oluşturmasına karşın devam eder. Bu duruma bakarak, bu ilacın davranışsal ve elektriksel etkinlikleri arasında disosiyasyon mevcut olduğu söylenebilir (daha fazla bilgi için bkz. 10. Baskı, s.1097). Atropin zehirlenmesinde ortaya çıkan santral etkiler fizostigmin injekte edilerek ortadan kaldırılabilir.

Atropin'in olağan dozlarda SSS depresyonu yapmaması, bu sistemi hiç etkilememesi anlamına gelmez. Gerek atropin ve gerekse skopolamin Parkinson hastalarındaki tremor ve rijiditeyi mutad dozlarda bile azaltırlar. Bu etkiler bakımından skopolamin, atropin'den ve atropin de sentetik antiparkinson ilaçlardan daha güçlüdür (bkz. 69. Konu). Skopolamin doğum kliniklerinde morfin veya meperidin ile birlikte injekte edilerek "twilight sleep" hali (doğum ağrılarının duyumsanmadığı ve amnezinin eşlik ettiği yarı–bilinçlilik hali) oluşturmak için bir zamanlar kullanılmıştır.

Skopolamin vestibüler sistemi bilinmeyen bir mekanizma ile korteks veya vestibüler çekirdekler düzeyinde deprese eder. Taşıt tutması belirtileri ortaya çıkmadan, tercihan gezinin başlangıcında alınırsa bu sendromun gelişmesini önler.

Diğer sinirsel etkiler: Atropin **otonomik gangliyon** hücrelerinin M_1 reseptörlerini bloke eder ve bunların aktivasyonuna bağlı yavaş eksitatör postsinaptik potansiyeli (EPSP'yi) inhibe eder. M_1 reseptörler aracılığı oluşan EPSP'nin otonomik gangliyonlarda nikotinik kolinerjik aşırımı fasilite etmek suretiyle onun fizyolojik modülasyonuna katkıda bulunduğu sanılmaktadır. Ancak, bu modülatör etkinin atropin ve benzeri ilaçlarla blokajı çoğu gangliyonda aşırımı azaltmaz. Aynı şekilde, M_1 reseptörlerinin selektif blokörü olan pirenzepin de, mide mukozasındaki ve özofagus alt sfinkterindeki intramural (myenterik) parasempatik gangliyon hücreleri hariç gangliyon blokajı yapmaz. Atropin ve benzeri ilaçlar kolinerjik nöroefektör kavşaklardaki presinaptik muskarinik otoreseptörleri bloke edip asetilkolin salıverilmesini artırırlarsa da postsinaptik reseptörlerin bloke edilmiş olması nedeniyle bunun pratik bir değeri olmaz.

Pilokarpin'in sempatik gangliyonlar üzerindeki uyarıcı etkisi atropin tarafından tamamiyle bloke edilir.

Preparatlar

Atropin ve skopolamin tablet şeklinde ağızdan kullanılabilir. Olağan dozları 0.5–0.6 mg'dır. Atropin sülfat ve skopolamin hidrobromür tuzlarından hazırlanan injeksiyonluk solüsyonlar halinde yukarıdaki dozlarda parenteral (s.k. veya i.m.) kullanılırlar. Atropin'in bir kezlik maksimal dozu parenteral yoldan 1 mg, ağız yolundan 2 mg'dır. Organik fosfatlı insektisid zehirlenmesinin tedavisinde bu sınırların üstüne çıkılır ve i.v. uygulanır. Skopolamin preparatları Türkiyede pazarlanmamıştır.

Atropin ve skopolamin, belladon veya jüskiyam bitkilerden hazırlanan **galenik preparatlar** şeklinde de kullanılabilirler. **Belladon tozu,** % 0.03'den daha az olmamak üzere total alkaloid (atropin + skopolamin) içerir. 200 mg'lık dozu içinde 0.6 mg hyosyamin'e eşdeğer alkaloid içerir. Bir kezde 50–200 mg dozunda kullanılır. **Belladon tentürü** % 0.03 oranında total alkaloid içerir. Bir kezlik dozu 0.5–2 ml'dir; 1 ml'si yaklaşık 50 damla gelir. Bir kezlik maksimum dozu 2.5 g (2.8 ml)'dir.

Belladonun yukarıdaki iki galenik preparatından başka ekstresi de kullanılabilir. Ancak galenik belladon prepa-

ratları eczanelerde genellikle bulundurulmadığından bunlar için yazılan reçetelerin eczanede yaptırılması pek mümkün olmaz.

Atropin zehirlenmesi

Atropin ve skopolamin, özellikle çocuklarda zehirlenme yapar. Bunlarda göze damlatılan alkaloid solüsyonu bile belirgin zehirlenme belirtilerine neden olabilir. Erişkinlerde de göze ilaç damlatıldıktan sonra hafif intoksikasyon belirtilerinin ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Yedi yaşından aşağı çocuklarda veya yaşlı hastalarda kullanılacak atropin solüsyonunun % 1'lik değil, % 0.5'lik olması tavsiye edilir. Göze damlatılan ilaç nazolakrimal kanallardan burun ve farenkse geçmek suretiyle genişçe bir alana yayılmış olur ve böylece önemli ölçüde absorbe edilir. Bunu önlemek için yatar durumda göze ilaç damlatılırken gözün iç köşesi üzerine birkaç dakika süreyle basmak suretiyle nazolakrimal kanalları tıkamak gerekir.

Bu alkaloidlerin ağız yolunda aşırı dozda alınmaları ya da bunları içeren bitkilerin **meyve veya tohumlarının** yenilmesi de zehirlenmeye neden olur. Atropa belladonna ve diğer bazı solanase türleri ülkemizde de bulunur.

İlk ortaya çıkan belirti ağız, boğaz ve ciltte kuruluktur. Daha sonra taşikardi, çarpıntı ve göz belirtileri ortaya çıkar. Midriyazis nedeniyle fotofobi olur. Yakın görme bozulmuştur (zehirlenmiş bir kimsede ani olarak başlayan görme bozukluğu, pupilla'da daralma veya genişleme ve toksik psikoz belirtileri varsa kolinerjik veya antikolinerjik ilaçlarla zehirlenmeden şüphe edilmelidir). Alınan atropin dozu 5 mg veya daha yukarı ise yukarıda sayılan belirtiler çok belirginleşir; işeme ve defekasyon güçlüğü ortaya çıkar. Cilt kırmızı, kuru ve sıcaktır; vücut temperatürü yükselmiştir. Genellikle 10 mg'ın üstündeki dozlarda bazen ise çok daha düşük dozlarda (hatta göze atropin damlatıldığında bile), bellek kaybı, toksik psikoz belirtileri ve nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Bunlar arasında deliryum (delusion), halüsinasyonlar (özellikle görsel netilikte), hipereksitasyon ve ajitasyon bulunur. Sayılan psikotik reaksiyonlar yaşlılarda ve çocuklarda kan–beyin engelini aşabilen antimuskarinik ilaçların daha küçük dozları ile de ortaya çıkabilir; bu yaş grupları sözkonusu etkilere daha duyarlıdır. Çok yüksek dozlar kişiyi komaya sokar, konvülsiyonlara neden olur ve solunum felci ile ölüme götürür.

Tanı için en basitinden kedi gözü testi yapılabilir. Cilt altından 10 mg metakolin verildiğinde kan basıncının düşmemesi ve terleme olmaması veya aynı yoldan 1 mg fizostigmin injekte edildiğinde terleme, aşırı salya akması ve barsak motilitesinde artma ile buna bağlı garguyman (karnın stetoskopla dinlenmesi suretiyle saptanır) olmaması teşhisi doğrulamaya yarar. Ancak, iki ilacın da injeksiyonluk şekli Türkiyede bulunmaz.

Tedavi: Ağızdan ilaç alındığında mide yıkanır ve yıkamadan sonra midede aktif kömür bulamacı bırakılır. Fizostigmin, zehirlenmenin ağırlığına göre 1–2 mg. i.v. injekte edilir (çocuklarda 0.5–1 mg). Fazla miktarda atropin alınmışsa ilk doz 20 mg'a kadar çıkartılabilir. Bu ilacın etki süresi kısa olduğu için zehirlenme belirtileri çabucak geri gelir; injeksiyonları saatte bir ve daha sonra iki saatte bir tekrarlamak gerekir. Fizostigmin, zehirlenmenin gerek santral gerekse periferik belirtilerini ortadan kaldırır. Psişik eksitasyon belirtilerine ve konvülsiyonlara karşı i.v. diazepam uygulanır. Hipertermiyi gidermek için hasta serin bir yere alınır, suya veya alkol–su karışımına batırılmış çarşafa sarılır; buz torbası uygulanabilir. Mukozaların kuruması sonucu ülserasyon ve infeksiyon gelişmesini önlemek için bakım yapılır. Solunum felcine karşı mekanik solunum ve oksijen uygulanır.

2. BELLADON ALKOİDLERİNİN SENTETİK ANALOGLARI

Bu ilaçlar, sentetik olarak yapılan tersiyer amin türevleridir. Yapıca, atropin ve skopolamin gibi, amino alkollerin organik asidlerle yaptığı esterlerdir. Bunlardan homatropin, yapısı bakımından atropin'e en fazla benzeyen tü-

TABLO 72.1

Belladon alkaloidlerinin sentetik analogu (tersiyer amin türevi) parasempatolitik ilaçlardan sistemik olarak kullanılanların olağan günlük erişkin dozları ile veriliş yolları ve gözde lokal (oftalmik) kullanılanların konsantrasyonları

Sistemik kullanılanlar[1]		Gözde lokal olarak kullanılanlar[2] (midriyatik ilaçlar)	
Adı	Günlük mutad dozu	Adı	Solüsyonun konsantrasyonu
Flavoksat hkl	200 mgx3, p.o.	Homatropin hidrobromür	% 2–5
Oksibutinin hkl	5 mgx2–4, p.o.	Ökatropin hkl	% 2–5
Propiverin hkl	15 mg x 2–3, p.o.	Siklopentolat hkl	% 1–2
	5-20 mg x 1 (MS), p.o.	Tropikamid	% 0.5–1
Disiklomin hkl	10-20 mg x 3, p.o.		
Adifenin hkl	75–150 mgx3, p.o.		
Oksifensiklimin hkl	5–10 mgx2, p.o.		
Piperidolat hkl	50 mgx3, p.o.		
Psödoatropin–benzilat hkl	0.25–0.5 mgx3–4, p.o.		

1. Bazılarının süpozituvar şekilleri de vardır; rektal olarak kullanılabilirler. Diğer ilaçlar için bkz. Tablo 72.2.
2. En uzun etki süreli olan homatropin hbr'nin etkisi 24 saate kadar devam eder, en kısa etkili olan tropikamidinki 6–12 saat sürer.

revdir; tropin'in mandelik asidle yaptığı esterdir. Bazıları kuvaterner amin haline sokulmuştur; bundan sonraki gruba girerler.

Tersiyer amin yapısında olmaları nedeniyle göze damlatıldıklarında göz içine çabuk nüfuz ederler. SSS'ne de girebilirler. Parasempatolitik etkinlikleri atropininkine göre zayıftır.

Bu ilaçlardan **homatropin, ökatropin, siklopentolat** ve **tropikamid** sadece **oftalmik solüsyon** şeklinde lokal kullanılır. Atropin'e göre üstünlükleri, midriyatik ve sikloplejik etkilerinin çabuk başlaması ve kısa sürmesidir. Gözü tahriş etmezler. Göze damlatıldıklarında genellikle yarım saat sonra etkileri maksimuma erişir ve en fazla 24 saat kadar sürer. Tropikamid bunlar içinde en kısa etkili olanıdır; yaptığı midriyazis 20 dakika içinde maksimuma erişir ve 6–12 saat kadar sürer. Yüzde 0.5'lik solüsyonu siklopleji yapmaksızın sadece midriyazis oluşturur. Bu ilaçların hepsinin etkinliği atropin'inkinden zayıf olduğu için, göze pilokarpin veya fizostigmin solüsyonu damlatmak suretiyle etkileri kolayca ortadan kaldırılabilir.

Sentetik analoglardan **disiklomin** (disikloverin), **oksifensiklimin** ve **piperidolat** ağızdan veya parenteral, genel antispazmodik olarak kullanılır; **oksibutinin, flavoksat, ve propiverin üriner sistem** (mesane ve uretra) **antispazmodiği** olarak kullanılır. Tolterodin, mesane düz kasları üzerinde oldukça seçici etki gösterir. Göze uygulanmazlar. Adifenin, disiklomin ve flavoksat'ın belirgin **papaverin–benzeri** etkisi vardır ve esas olarak bu son etki nedeniyle antispazmodik özellik gösterirler. Oksibutinin'in yan tesirlerini azaltmak için modifiye salımlı ve flaster şekilleri yapılmıştır.

Bu gruptaki ilaçlardan sistemik kullanılanların oral dozlamları ve oftalmik solüsyon halinde kullanılanların konsantrasyonları Tablo 72.1' de gösterilmiştir.

3. KUVATERNER AMİN TÜREVLERİ

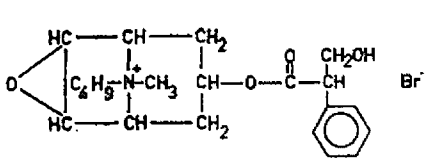
Atropin ve skopolamin'in veya bundan önceki gruptaki sentetik tersiyer amin türevi ilaçlar ve benzerlerinin kuvaternerileştirilmesi suretiyle sentez edilen yarı–sentetik veya sentetik ilaçlardır. Vücut sıvılarında tamamiyle iyonize olmuş durumda bulunurlar. Bundan önceki iki grupta bulunan ilaçlardan **başlıca farkları** şunlardır:

(i) SSS'ne giremezler. Bu nedenle atropin ve diğer tersiyer amin türevi ilaçların santral yan tesirlerini oluşturmazlar. SSS'de anti–muskarinik etki elde etmek istendiğinde kuvaterner amin türevleri kullanılmamalıdırlar. (ii) Muskarinik reseptörlerden başka, sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki nikotinik reseptörleri de bloke ederler. Sonuncu etkileri atropininkinden daha fazla olmakla beraber gangliyon blokörü ilaçlarınkine göre zayıftır, gangliyonlardaki impuls aşırımını kısmen bloke ederler. Bu etkileri nedeniyle postüral hipotansiyon, idrar retansiyonu ve erkeklerde impotens gibi gangliyon bloke edici ilaçlara özgü yan tesirler oluşturabilirler. Yüksek dozda nöromüsküler blok ve bunun sonucu çizgili kaslarda gevşeme ve solunum felci yapabilirler. Nöromüsküler kavşakta kompetisyon suretiyle (kürar–benzeri) blok yaparlar, depolarizasyon oluşturmazlar. (iii) Mide–barsak kanalından düşük oranda (%10–25) absorbe edilirler; absorpsiyon oranları bireysel değişkenlik gösterir. Bu yoldan verildiklerinde etkinlikleri fazla değildir. Parenteral yoldan verildiklerinde ise güçlü etkinlik gösterebilirler. Fakat, uzun süre kullanılmaları gerektiğinde tercihan ağız yolundan kullanılırlar. Parenteral dozları, oral dozlarının 1/4'ü kadardır. Etki süreleri, diğer parasempatolitik ilaçlarınkinden genellikle daha uzundur.

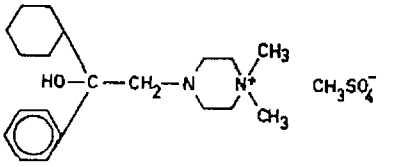
Bu gruptaki ilaçlardan **hyosin butilbromür, metskopolamin** ve **atropin metilnitrat** beladon alkaloidlerinin ve **homatropin metilbromür** bundan önceki gruptaki homatropinin kuvaternerleştirilmesi ile elde edilen yarı-sentetik maddelerdir. Diğerleri sentetik birleşiklerdir. Bu grupta ayrıca yeni üriner sistem (mesane ve uretra) andispazmodiği olan **fesoterodin, solifenasin, tolterodin** ve **trospium** gibi ağızdan kullanılan **üriner sistem** (mesane ve uretra) **antispazmodikleri** de vardır.

Bu grup ilaçlardan bazılarına aşağıda değinilmiştir ve bunlarla birlikte diğer bazılarının oral dozları Tablo 72.2'de gösterilmiştir. Bu ilaçlar arasında kalitatif yönden bir fark yoktur, sadece kantitatif yönden (doz yönünden) fark gösterirler.

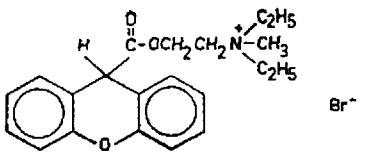
Hyosin butilbromür (N–butilskopolamin bromür): Skopolamin'in kuvaterner amin türevidir. Ağız yolundan alındığında çok az absorbe edilir; gönüllü insanlar üzerinde



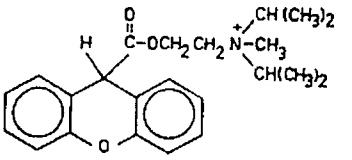
Hyosin-N-butil bromür



Heksosikliyum metilsülfat



Metantelin bromür



Propantelin bromür

Şekil 72.2. Kuvaterner amin türevi bazı parasempatolitik ilaçların kimyasal yapıları

TABLO 72.2
Kuvaterner amin türevi ve diğer bazı parasempatolitik ilaçlar ve mutad günlük erişkin dozları ve kullanılış yolları[1]

İlaç	Doz
Darifenasin	7.5-15 mg x 1
Fesoterodin	4-8 mg x 1, p.o.
Hyosin butilbromür	20 mg x 4, p.o.
	20 mg x 2–3 i.m./i.v.
Klidinium bromür	2.5–5 mg x 4, p.o.
Pinaverium bromür	50 mg x 3, p.o.
Pipenzolat bromür	5 mg x 3 + 5–10 mg yatarken, p.o.
Propantelin bromür	15 mg x 3 + 30 mg yatarken, p.o.
Solifenasin süksinat	5-10 mg x 1, p.o.
Tolterodin klorür	20 mg x (M.S), p.o.
Tolterodin tartrat	1-2 mg x 2, p.o.
Trospium klorür	20 mg x 2, p.o.
	60 mg x 1 (M.S), p.o
Valetamat bromür	10–20 mg x 1–3, rektal
	8 mg x 1–2, i.m.

Diğer ilaçlar için bkz. Tablo 72.2.
1. Bazılarının süpozituvar şekilleri de vardır ve rektal uygulanabilirler.
Kısaltmalar: MS: modife salımlı tablet veya kapsül

yapılan bir çalışmada % 10 oranında absorbe edildiği ve verilen dozun % 90'ının feçeste kaldığı saptanmıştır. Bu nedenle parenteral yoldan kullanılması tercih edilir. Etki süresi atropin ve skopolamin'inkinden daha kısadır. Antispazmodik olarak gastrointestinal kanalın spazm ve hipermotilite durumlarında, bilyer ve renal koliklerde kullanılır. Uterus düz kasını da gevşetebilir. Doğumun birinci döneminde uterusun alt segmentinin spazmını gidermek için ve spastik fonksiyonel dismenorede kullanılabilir. Doğumdan sonra kullanıldığında uterusu gevşeterek plasentanın elle çıkarılmasını kolaylaştırır.

Ağız yolundan 20 mg dozunda günde 4 kez (yemeklerden önce ve yatarken) verilir. Aynı dozda i.m. veya i.v. injekte edilebilir; bu doz günde 2 veya 3 kez tekrarlanabilir. Bu ilaç 7.5–10 mg dozunda süpozituvar şeklinde de uygulanabilir.

Propantelin: Propantelin'in antimuskarinik etkisine göre gangliyon blokajına bağlı yan tesirleri zayıftır. Eliminasyonu yavaştır, etkisi 6 saat kadar sürer. Gastrointestinal kanalda tonus ve motiliteyi güçlü bir şekilde inhibe eder; midenin asid salgısı üzerindeki inhibitör etkisi de oldukça güçlüdür. Aşırı dozda verildiğinde nöromüsküler blok yapabilir. Olağan dozu ağızdan günde 3 kez yemekten bir saat önce 15 mg'dır, ayrıca bu dozun iki katı yatarken verilir. Doz günde 4 kez 60 mg'a kadar artırılabilir. Enurezis nokturna'ya karşı yatarken tek doz halinde 15–30 mg verilebilir. Nörojenik mesanenin tedavisinde de kullanılır.

Diğer kuvaterner amin türevi parasempatolitik ilaçlar: Bunlar arasında **pipenzolat bromür, klidinium bromür, valetamat bromür, pinaverium bromür, metskopolamin bromür, metilatropin nitrat ve glikopirolat (glikopironium) bromür** gibi genel antispazmodik olarak kullanılan ilaçlar vardır. Ayrıca üriner sistem (mesane ve uretra antispazmodiği olarak ağızdan kullanılan **fesoterodin, solifenasin, darifenasin, tolterodin** ve **trospium** da bu gruptadır. Darifenasin ve solifenasin mesane düz kaslarında bulunan M_1 alttipi muskarinik reseptörlere, beyinde bulunan kognitif bozukluk şeklindeki yan tesirlerde rol oynayan M_1 alttipine göre selektif etki gösterir. Tolferodin de mesaneye selektiflik gösterir. Fesoterodin ön-ilaçtır ve vücutta tolterodine dönüşür. Solifenasin ve darifenasin yavaş elimine edilien uzun etkili ilaçlardır ve günde tek doz verilir. Türkiye'de pazarlanmış olan ilk beşinin günlük dozları ve veriliş yolları Tablo 72.2'de gösterilmiştir. Oksibutinin flavoksat, fesoterodin, solitenasin, tolterodin, trospium'un mesaneye görece seçici etki yaptığı ileri sürülmüştür.

İpratropium ve tiotropium bromür: Aerosol ve kuru toz inhalasyonu ve nebülizör solüsyonunun inhalasyonu şeklinde alt solunum yoluna lokal uygulanarak astma ve kronik obstruktif akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılır. **Tiotropium bromür** de son indikasyonda kuru toz inhalasyonu şeklinde kullanılır (bkz. 52. Konu).

Glikopirolat hidrobromür: Gravimetrik etki gücü yüksek, **tükrük salgısını inhibe edici etkinliği** atropininkinden fazla, fakat taşikardi yapıcı etkinliği daha düşüktür. Bu nedenle atropin kadar taşikardi yapmaksızın üst solunum yolu mukoza salgılarını ve tükrük salgılanmasını güçlü şekilde inhibe eder. Parenteral (i.v) uygulanır. Preanestezik medikasyonda (bkz. 55. Konu) tercih edilir. Ayrıca depolarizasyonsuz blok yapan kas gevşetici ilaçların etkisini ameliyattan sonra ortadan kaldırmak için neostigmin yanında kullanılır.

Pirenzepin dihidroklorür: Muskarinik reseptörlerin esas olarak nöronlar üzerinde bulunan M_1 alt-tipine ve M_4 alttipini selektif olarak bloke eder. Uygulama yönünden önemli olan niteliği, **gastroselektif** oluşudur. Peptik ülser tedavisinde kullanılabilirse de tercih edilmez. Diğer özelliklerine 10. Baskıda değinilmiştir (bkz. s.1101).

Parasempatolitik ilaçların yan tesirleri ve kontrindikasyonları

Parasempatolitik ilaçlar, etkilerinin çeşitliliği nedeniyle belirli bir indikasyonda kullanılırlarken fazla sayıda yan

tesir meydana getirirler. Bu yan tesirler, antimuskarinik etkinliklerinin ayrılmaz bir parçasını oluştururlar ve yukarıda ayrıntılı olarak belirtilmişlerdir.

Bazı parasempatolitik ilaçların belirli bir organı spesifik olarak etkiledikleri ve bu nedenle yan tesirlerinin olmadığı şeklindeki iddialar tutarlı değildir. Ancak, bazıları özellikle düz kaslar üzerinde daha etkin olabilirler; fakat düz kaslı yapılar arasında çoğu seçicilik göstermez. Peptik ülser tedavisinde, mide bezlerinin ilaç etkisine karşı dirençliliği nedeniyle, hastanın dayanabileceği maksimal dozda kullanılmaları gerekir; bu durumda daha duyarlı yapıların hepsi etkileneceği için fazla yan tesir oluşur. Bu, etkin tedavinin kaçınılmaz bir sonucudur. Yan tesirlerin sakıncasını önlemek için günlük doz dağılımını geceye kaydırmak yoluna gidilebilir ve hastaya günlük dozun 1/3'ünü veya yarısını gündüz ve kalan kısmını gece yatarken alması tavsiye edilebilir.

Dar–açılı glokom bulunan hastalarda bu ilaçların göze lokal uygulanması veya sistemik verilişi göziçi basıncı yükseltir; glokom krizi denilen ve gözde ağrı ve görme bozukluğu ile kendini gösteren ve düzeltilmediği takdirde kısa zamada körlükle sonuçlanabilen komplikasyona neden olabilir. Bu durum göze miyotik ilaç damlatılarak düzeltilebilir; bazen iris'e cerrahi girişimde bulunmak gerekebilir. **Açık– açılı glokom** bulunan hastalarda parasempatolitikler kontrindike değildirler. Bu son durumda göziçi basıncında atropin tarafından oluşturulan yükselmenin nedeni, iridokorneal açının daralması değildir, ön odacıktan Schlemm kanalına dökülen aköz hümorün içinden geçtiği trabeküler aralıkların sikloplejiye bağlı olarak daraltılmasıdır.

Prostat hipertofisi olan hastalarda varolan miksiyon güçlüğü parasempatolitik ilaçlar tarafından artırılır ve idrar retansiyonu gelişebilir.

Bu ilaçlar barsak ve mide atonisi, tıkanması, ileus, **organik pilor stenozu** ağır ülseratif kolit ve özofagus akalazia'sı olgularında kullanılmamalıdırlar. Myastenia gravis'te, antikolinesteraz eşliğinde kullanılmaları hariç kontrindikedirler. Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olanlarda, gastroözofageal reflu (reflux) hastalarında, hipertiroidizm, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, taşikardi ve aritmisi olanlarda hastanın durumunu kötüleştirebilirler. Onlarda, yaşlılarda kalp ameliyatı geçirenlerde, akut miyokard infarktusunda, gebelerde ve emzirenlerde ihtiyatlı kullanılmalıdırlar.

Sıcak ortamda (ateşçiler gibi) veya güneş altında çalışan kişilerde, terlemeyi ortadan kaldırmaları nedeniyle, belirgin hipertermi ve sıcak çarpmasına neden olabilirler. Mesleği nedeniyle böyle bir durumun söz konusu olabildiği kişilere parasempatolitik ilaç vermekten mümkün olduğu kadar sakınmak gerekir. Bu ilaçları alan hastalar, yukarıda sayılan koşullarda olmasalar bile sıcak ortamda sıcaktan fazla bunalırlar ve bayılabilirler. Ateşli hastalarda da aynı nedenle kontrindikedirler.

PAPAVERİN– BENZERİ ANTİSPAZMODİK İLAÇLAR

Papaverin, düz kaslı yapıları direkt etkisi ile gevşeten müskülotrop tipte bir antispazmodik ilaçtır. İlaçların belirli bir reseptörü etkilemeksizin oluşturdukları düz kas gevşetici etkiye farmakolojide **papaverin– benzeri etki** denilir. Papaverin ve papaverin–benzeri ilaçlar tüm düz kaslı yapıları (damar, mide–barsak kanalı, safra yolları, jenitoüriner sistem, bronşlar ve gözdeki silyer kaslar gibi) gevşetebilirler. Antimuskarinik etki göstermezler.

Düz kaslı yapılar spazm halinde ise gevşetici etkileri daha belirgin olur. Bu tür ilaçlar, parasempatolitik ilaçların parasempatik innervasyona sahip yapılarda bu sistemin tonusunu baskılamak suretiyle yaptıkları antispazmodik etkiyi aditif etkileşme sonucu artırırlar. Onun için gastrointestinal ve jenitoüriner sistem hastalıklarında parasempatolitik ilaçlarla birlikte veya kombine müstahzar halinde kullanırlar. Papaverin'in farmakolojik özelliklerine 39. Konuda değinilmiştir.

Nane yağı, karında kolik ve gerginliği gidermek için özellikle irritabl kolon sendromunda, kullanılabilir.

Parasempatolitik ilaçlarla birlikte kullanılan paraverin–benzeri antispazmodik ilaçlar ve günlük dozları aşağıda gösterilmiştir:

İlaç[1]	Günlük doz
Papaverin hkl	80–160 mg x 3–4, p.o.
	30–60 mg x 1–3, i.m., i.v. infüzyon
Mebeverin hkl (Duspatalin)	135 mg x 3, p.o.
	27 – 150 mg i,v., i.m.
Pinaveryum bromür (Dicetel)	50 mg x 3, p.o.
Pitofenon hkl	5–10 mg x 3–4, p. o.,i.m., yavaş i.v., rektal
Trimebutin maleat (Debridat)	100–200 mg x 3, p.o.
Alverin sitrat (Meteospasmyl)	60–120 mg x 1–3, p.o.
Etaverin hkl	140 – 200 mg x 3, p.o., rektal
Kamilofin dihkl (Avacan)	50–100 mg x 2–3, p.o.
Moksaverin hkl (Eupaverin)	27 – 54 mg, 2–3, p.o.
Nane yağı (Colpermin)	0.2–0.4 mlx3 p.o.

1. Kamilofin, etaverin ve moksaverin hariç diğerlerinin yanlarında yazılı müstahzarları Türkiye'de vardır. Alverin'in simetikon ile kombine müstahzarı (Meteospasmyl) vardır.

Parasempatolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Parasempatolitik ilaçların kullanılış yerleri aşağıda açıklanmıştır.

Gastrointestinal sistemin spazm ve hipermotilite halleri: Barsağın infeksiyonlarında ve bazı organik hastalıklarında oluşan **diyare ve karın krampını** giderebilirler. Shigella, Salmonella ve diğer mikrobik etkenlere bağlı gastroenterit gibi ülkemizde sık görülen durumlarda antidiyareik ilaç kullanılması mukozanın patojen etken tarafından invazyonuna ve hastalığın uzamasına neden olduğundan, bu ilaçlar tavsiye edilmezler. Ayrıca, ağır dizanteri olgularında kramp ve ishal üzerindeki etkinlikleri özellikle ağız yolundan alındıklarında önemsizdir; parenteral yoldan etkili olabilirler. Spastik konstipasyona karşı etkinlikleri tartışmalıdır. İrritabl kolon sendromunda ve divertiküler hastalıkta kolonun motilitesini azalttıkları ve koliği giderdikleri için semptomatik düzelme sağlayabilirler. **Ülseratif kolitte**, paralitik ileus ve megakolon oluşmasını te-

tikleyebilirler; ihtiyatlı kullanılmalıdırlar. Papaverin–benzeri etki yapanlar, pilorospazm ve kardia spazmını gevşetebilirler. Morfin ve diğer narkotik analjeziklerin yaptığı spastik kabızlığa karşı kullanılabilirler.

Papaverin–benzeri etkinlik gösterenler bilyer koliklere karşı non-steroidal antiinflamatuvar bir analjezik ilaçla (morfin kontrindikedir), örneğin dipironla birlikte yararlı olabilirler.

Bazı sempatolitik antihipertansif ilaçları yüksek dozda alanlarda bir yan tesir olarak oluşan diyareye karşı ve katartik müshil alan hastalarda karın kramplarını önlemek için bu ilaçlarla birlikte ağızdan atropin verilebilir. Myastenia tedavisinde kullanılan neostigmin ve diğer antikolinesterazlar gastrointestinal yan tesir yaptığı takdirde onlarla birlikte parasempatolitik bir ilaç verilebilir.

Gastrointestinal kanalın **radyolojik ve endoskopik incelenmesi**nde görülen anormal durumların fonksiyonel mi veya organik bozukluğa mı bağlı olduğunu ortaya koymak için atropin veya diğer ilaçlar parenteral kullanılabilir. Fonksiyonel bozukluklar (spazma bağlı daralma gibi) ilaçtan sonra kaybolabilir; organik olanlar kaybolmaz.

Diğer düz kaslı yapıların gevşetilmesi: Parasempatolitik ilaçlar renal koliğe karşı antiinflamatuvar analjezik bir ilaçla birlikte injeksiyon suretiyle kullanılırlar. Ağrının geçmesi esas olarak antiinflamatuvar ilaca bağlıdır; antispazmodiklerin tek başına renal koliği geçirmesi şüphelidir. Dismenoreye karşı kullanılabilirler.

Sistit olgularında sık miksiyon yapma gereksinmesini ve tenezmusu ortadan kaldırırlar; mesanenin idrar tutma kapasitesini artırırlar. **Enurezis nokturna**'ya karşı, yatarken ağızdan tek doz şeklinde alınabilirler.

Nörojenik mesane olgularında, bozukluk **depolayamama veya idrar tutamama** (inkontinens) şeklindeyse ya da **detrusor–sfinkter dissinerjisi**nin ve buna bağlı stabil olmayan detrusor kasılmalarının yol açtığı **sık miksiyon** yapma şeklinde ise, mesanenin kapasitesini artırmak ve inkontinensi veya miksiyon sıklığını azaltmak için kullanılırlar.

Şiddetli işeme isteği ve istenç–dışı idrar kaçırma ile kendini gösteren ve nörolojik bozuluklara mesanenin detrusor (çeper) kası instabilitesine veya lokal mesane irritasyonuna eşlik eden **sıkışma inkotinensi**nde (urge incontinence) ve mesanenin aşırı tepkili olduğu diğer durumlarda da parasempatolitikler, mesanenin kapasitesini artırmaları nedeniyle etkilidirler. Bu sayılan durumlarda **fesotropium, flavoksat, oksibutinin, propiverin, solifenasin, tolterodin** ve **trospium** gibi mesaneye, az veya çok selektif etki yapan parasempatolitikler tercih edilir. Sıkışma inkontinensinde pelvis tabanı ekzersizleri ve mesane eğitimi gibi ilaç-dışı tutucu yöntemlerin de yararı olur.

Stres inkontinensi gibi (örneğin fiziksel efor veya öksürme, hapşırma ve kahkaha esnasında idrar kaçırma gibi) kadınlarda daha sık görülen inkontinens tipine karşı ise parasempatolitik ilaçlar değil, mesane çıkışını büzen psödoefedrin gibi **alfa–adrenerjik agonist ilaçlar** (bkz. 73. Konu) veya imipramin ve benzeri trisiklik antidepresanlar gene bir antidepresan olan **duloksetin** kullanılır. Ancak stres inkontinensinde ilaçtan önce ilaç-dışı yöntemler denenmelidir. Parasempatolitik ilaçlar, ürolojide, ayrıca, **düşük–kapasiteli mesane olgularında** nörojenik nitelikte bir disfonksiyon bulunup bulunmadığını belirlemek için ayırıcı tanı amacıyla da kullanılırlar. **Katetere bağlı mesane spazmını** azaltırlar. İmipamin ve benzeri trisiklik antidepresanlar, parasempatolitik etkileri nedeniyle çocuklarda gece işemesine karşı kullanılabilir; ayrıca sıkışma inkontinensine karşı da etkilidirler.

İnkontinens, mesane sfinkter mekanizmasının işlevinin bozulmasına veya kaybolmasına bağlıysa ilaç yerine, sfinkter etrafına saflaştırılmış sığır kollajen implantı yerleştirilmesi düşünülebilir.

Dış salgı bezlerine etkileri için kullanılmaları: Pankreas dış salgısı üzerinde direkt bir azaltıcı etkileri yoktur, sadece indirekt olarak bu organın salgısını azaltabilirler. Mide asid salgısının azalması, mide içeriğinin duodenumda daha az sekretin salgılatmasına ve pankreası daha hafif uyarmasına neden olur. Bundan dolayı atropin ve benzerleri akut pankreatit tedavisinde kullanılabilirler. Bu durumda en etkili yaklaşım nazogastrik kataterle mide içeriğinin dışarı emilmesidir; parasempatolitik ilaçların yararı şüphelidir.

Aşırı terlemeye (**hiperhidroza**) karşı kullanılabilirler: Diş hekimliğinde ağız içindeki girişimlerden önce salya salgısını azaltmak için ağızdan atropin verilebilir.

Oftalmolojide kullanılış: Göz–dibi (fundus) muayenelerinde pupilla'yı genişletmek için kısa etki süreli parasempatolitik ilaç solüsyonları göze uygulanabilirler (bkz. Tablo 72.1) Fakat bu amaçla daha güçlü midriyazis yapan ve siklopleji oluşturmayan sempatomimetik ilaç solüsyonları tercih edilir (bkz.73.Konu). **Lensin refraksiyon hatalarının ölçülmesi** sırasında akomodasyonun neden olacağı yanlışlığı ortadan kaldırmak için parasempatolitik ilaç solüsyonları göze damlatılarak siklopleji yapılır. Bu son amaçla sempatomimetik ilaçlar kullanılamazlar.

Midriyatik ilaçlar uveit, iridosiklit ve keratitte, iris'in lens ve korneaya yapışmasını önlemek için kullanılabilirler.

Parasempatolitik ilaçlar, dar–açılı glokom olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdırlar.

Preanestezik medikasyon: Anestezinin ve cerrahi girişimin yapacağı komplikasyonları önlemek, hastanın anksiyetesini ve huzursuzluğunu gidermek ve indüksiyonu kolaylaştırmak için anestezi yapmadan önce anksiyolitik hipnosedatif ilaçlarla birlikte atropin veya benzeri ilaçlar injekte edilir (bkz. 55. Konu). Böylece anestezi esnasında solunum yollarında salgı birikmesi ve bronşların tıkanması önlenilir. Boğazda biriken salgının larenksi tahriş ederek larengospazm oluşturması tehlikesi ortadan kaldırılır. Parasempatolitik ilaçlar larenks kaslarını direkt etki ile gevşetemezler; bunlar çizgili kaslar oldukları için süksinilkolin ve diğer nöromüsküler bloke ediciler tarafından gevşetilirler. Preanestezik medikasyona ayrıntılı olarak 55. Konuda değinilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar: Atropin, kalp üzerindeki vagal inhibitör etkinliğin aşırı derece arttığı durumlarda gelişen **bradikardi ve A–V bloku gidermek** için kullanılır. **Akut myokard infarktusu**nun başlangıç döneminde gelişen ve hipotansiyona yol açan bradikardiyi düzeltebilir; bunun için 0.3-1 mg i.v. verilir, başarısızsa bir doz daha verilir. Öte yandan bu durumda kalbin hızlanması is-

kemiyi artıracağı için tehlikeli olabilir. Bu nedenle olguların durumunun atropin verilmeden önce iyi değerlendirilmesi gerekir.

A–V blok vagal stimülasyona bağlı ise atropin bunu düzeltebilir.Atropin'in ventriküldeki ektopik odaklara etkisi yoktur; ancak bu odaklar, sinüs düğümünden yeterli sıklıkta impuls gelmemesi nedeniyle etkinlik kazanmışlarsa atropin bu tür vetriküler aritmileri düzeltebilir. Hiperaktif karotis sinus refleksine bağlı kalp bloku, kalp durması ve bunun sonucu oluşan senkop, atropin ile tedavi edilebilir.

Parasempatomimetik ve antikolinesteraz ilaç veya maddelerle zehirlenmeler: Parasempatomimetik ve antikolinesteraz ilaçlarla zehirlenmelerde ve bazı mantarlara bağlı zehirlenmelerde en önemli antidot atropindir (bkz. 71. Konu.). Myastenia'lı hastalarda kullanılan antikolinesteraz ilaçların muskarinik yan tesirleni önlemek için, bu ilaçlarla birlikte atropin kullanmak gerekebilir.

Peptik ülser: Parasempatolitik ilaçlarla mide suyundaki asid konsantrasyonunun düşürülmesi ve mide motilitesinin azaltılması peptik ülserin gelişmesini engeller ve ağrıyı ortadan kaldırır. Ancak asid salgısını daha güçlü bir şekilde azaltan ve yan tesirleri parasempatolitik ilaçlar kadar rahatsız edici olmayan **histamin H_2–reseptör blokörü ilaçlar ve özellikle proton pompası inhibitörü ilaçlar** parasempatolitik ilaçların peptik ülser tedavisindeki yerini almışlardır (bkz. 86. ve 95. Konular).

Bu ilaçlar antasid ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında, onların midede daha uzun süre kalmasını ve daha fazla nötralizasyon yapmasını sağlarlarsa da bu yararlı etki besinin de midede uzun süre kalması ve asid salgısını stimüle etmesi nedeniyle önemini kaybeder. Pilorik tıkanma bulunan olgularda kullanılmamalıdırlar.

Santral etkileri için kullanılmaları: Atropin ve benzeri tersiyer amin türevleri **Parkinson hastalığına** karşı kullanılırlar (bkz. 69. Konu). Ayrıca nöroleptik ilaçların sık görülen yan tesirleri olan ekstrapiramidal bozuklukları düzeltmek için onlarla birlikte kullanılırlar (bkz. 62. Konu).

Skopolamin, 0.1–0.2 mg gibi çoğu kez ağız kuruluğu bile yapmayan ufak dozlarda ağızdan veya flaster şeklinde **taşıt tutmasını** önlemek için kullanılır. Taşıta binmeden ve en geç yarım saat önce uygulanmalı ve 3–4 saatte bir tekrarlanmalıdır. Bulantı ve kusma başladıktan sonra kullanıldığında etkinliği yok denecek kadar azdır. Flaster şeklinin etkisi uzun olduğundan tekrarlamaya genellikle gerek kalmaz; seyahat bittikten sonra flaster çıkartılıp atılır. Skopolamin, **Meniere hastalığına** karşı da kullanılabilir.

MÜSTAHZAR ORNEKLERİ

1. BELLADON ALKALOİDLERİ MÜSTAHZARLARI

a) Atropin sülfat (AS) müstahzarları:
- Atropin Sülfat Ampul (Drogsan, Galen, Osel ve Biofarma): 1 ml'de 0.25 mg, 0.5 mg ve 1 mg atropin sülfat içeren ampuller. 10 ve 100 Ampul/kutu.

b) Skopolamin hidrobromür (SH) müstahzarları:
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

2. BELLADON ALKALOİDLERİNİN SENTETİK ANALOGLARININ MÜSTAHZARLARI

a) Flavoksat hidroklorür müstahzarları:
- Urispas Film Tablet (Yeni Recordati İlaç): 200 mg flavoksat HCl, 60 tablet/kutu.

b) Tolterodin tartrat müstahzarları:
- Detrusitol Tablet (Pfizer): 1mg ve 2mg tolterodin tartrat, 56 tablet/kutu
- Detrusitol SR Kapsül (Pfizer): 4 mg tolterodin tartrat, 28 Kapsül/kutu.
- Toltex Film Tablet (Koçak): 1mg ve 2mg tolterodin tartrat, 56 tablet/kutu

c) Oksibutinin hidroklorür müstahzarları:
- Üropan Tablet (Koçak): 5 mg oksibutinin hidroklorür, 100 tablet/kutu
- Üropan Şurup (Koçak): 5 mg oksibutinin hidroklorür/5 ml, 100 ve 250 ml şişe/kutu.

d) Siklopentolat hidroklorür müstahzarları:
- Sikloplejin (Abdi İbrahim) Göz damlası, %1 Siklopentolat hidroklorür, 5ml şişe/kutu.

e) Adifenin hidroklorür müstahzarları:
- Spasmo-Panalgine Süpozituvar (Atabay): 25 mg adifenin hkl, 125 mg asetaminofen ve 30 mg allobarbital, 10 Süpozituvar/kutu.

3. KUVATERNER AMİN TÜREVİ PARASEMPATOLİTİK MÜSTAHZARLARI

a) Hyosin butilbromür (HB) müstahzarları:
- Buscopan Ampul (Zentiva): 20 mg Hyosin butilbromür /ml, 1 mlx6 ampul/kutu
- Buscopan Draje (Zentiva): 10 mg Hyosin butilbromür, 20 Draje/kutu.
- Spazmol Ampul (Deva): 20 mg Hyosin butilbromür /ml, 1mlx3 Ampul/kutu.
- Spazmotek Ampul ve Draje (Bilim): Ampul, 20 mg Hyosin butilbromür /ml, 1 mlx6 ampul/kutu; Draje, 10 mg Hyosin butilbromür, 20 Draje/kutu.

b) Fenpiverinium bromür (FB) müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

c) Klidinium bromür (KB) müstahzarları:
- Librax Draje (Onko): 2.5 mg KB ve 5 mg klordiazepoksid, 40 Draje/kutu.
- Klipaks Draje (İ.E.Ulagay): 2.5 mg KB ve 5 mg klordiazepoksid, 40 Draje/kutu.

d) Propentelin bromür Müstahzarları:
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

e) Pipenzolat bromür (PB) müstahzarları :
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

f) Pinaverium bromür müstahzarları :
- Dicetel Tablet (Abbott): 50 mg pinaverium bromür, 40 Tablet/kutu.

g) Trospium klorür müstahzarları:
- Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

h) Valetamat bromür (VB) müstahzarları :
- Epidosin Draje (Dr. F. Frik) 10 mg valetamat bromür, 20 Draje/kutu;
- Epidosin Ampul (Dr. F. Frik): 8 mg valetamat bromür /ml 1 mlx5 Ampul/kutu
- Epidosin Compositum Draje (Dr. F. Frik): 10 mg VB ve 325 mg asetaminofen, 20 Draje/kutu.

4. PAPAVERİN-BENZERİ ANTİSPAZMODİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI.
- Bak. Metindeki liste.

5. MAJİSTRAL REÇETE İLE YAPTIRILABİLENLER.
- Atropin sülfat (pilül, damla, parenteral solüsyon, oftalmik solüsyon)
- Belladon ekstresi (pilül, süpozituvar vb.)
- Belladon tentürü (damla).
- Homatropin hbr (oftalmik solüsyon)
- Skopolamin hbr (pilül, damla, parenteral solüsyon)

73. Konu
SEMPATOMİMETİK İLAÇLAR

Giriş • Sınıflandırma • I. Katekolaminler • Adrenalin • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri • Kullanılışı • Yan Tesirleri, Kontrindikasyonları ve Etkiyi Değiştiren Durumlar • Dipivefrin • Noradrenalin • İzoproterenol (İzoprenalin) • Dopamin • Dobutamin • Diğerleri • II. Sempatomimetik Aminler (Katekolamin-Olmayanlar) • 1. Alfa–Mimetik İlaçlar, 1194 • a) Antihipotansif Olarak Kullanılanlar • b) Dekonjestan Olarak Kullanılanlar • i) Lokal Dekonjestanlar • ii) Sistemik Dekonjestanlar, 1197 • 3. Beta–Mimetik İlaçlar • 3. Amfetaminler • 4. Diğerleri • Sempatomimetik İlaçların Klinik Farmakolojisi • 1. Vazokonstriktör Etkileri için Kullanıldıkları Durumlar • 2. Düz Kas Gevşetici Etkileri için Kullanıldıkları Durumlar • 3. Kalp Üzerindeki Stimülan Etkileri Nedeniyle Kullandıkları Durumlar • 4. Alerjik Hastalıklarda Kullanılışları • 5. Midriyatik Olarak Kullanılışları • 6. Glokom Tedavisinde Kullanılışları • 7. Santral Etkileri İçin Kullanılışları • Müstahzar Örnekleri •

Efektör organları, adrenoseptörler (adrenerjik reseptörler) üzerinden direkt ve/veya indirekt olarak etkileyen ve **sempatik sinir stimülasyonunun bu organlardaki etkilerini** taklit eden ilaçlardır. Genellikle hem alfa ve hem de beta–adrenerjik reseptörleri aktive ederler; fakat ilaçların bu iki reseptör tipine ve onların alt–tiplerine (α_1 ve α_2, β_1, β_2 ve β_3) ve ayrıca α_1 alttipi reseptörlerin α_{1A}, α_{1B} ve α_{1D} türleri ile α_2 reseptörlerin α_{2A}, α_{2B} ve α_{2C} türlerine karşı afinitesi az veya çok farklı derecededir. Bu son özellik nedeniyle bazı sempatomimetik ilaçlar oldukça selektif etkinlik gösterirler.

Bu ilaçların efektör hücre veya organlarda oluşturdukları **etkinin türü ve derecesi** başlıca **iki faktöre bağımlıdır:** (i) ilacın α_1, α_2, β_1, β_2 ve β_3 reseptörlere karşı afinitesi ve (ii) etkilenen yapının* reseptör bileşimi (reseptör tiplerinin göreceli dansitesi yani sıklığı). Ayrıca ilacın dağılımı (özellikle SSS'ne geçip geçmemesi), biyotransformasyon şekli ve hızı ve adrenerjik sinir ucuna alım (uptake) derecesi gibi **farmakokinetik özellikleri** de etki kalıbını, etki gücünü ve süresini değiştirir.

Kardiyovasküler sistemde baroreseptörler üzerinden oluşan güçlü bir homeostatik kontrol mekanizması etkinlik gösterir. Söz konusu ilaçların kan basıncını yükseltmeleri sonucu bu mekanizmayı aktive etmelerine bağlı refleks etkileri, **primer sempatomimetik kardiyovasküler etkilerini** değiştirebilir. İlacın **primer** etkisi ile **refleks etkisi** zıt yönde olabilir.

Bu ilaçların tüme yakını **feniletilamin türevidirler.** 3,4–dihidroksifeniletilamin türevleri veya diğer adıyla **katekolaminler** sadece direkt etki gösterirler. Diğerlerinin bir bölümü direkt etki gösterir. Geri kalanlar ise adrenerjik reseptörleri hem **direkt** (dolaysız) ve hem de **indirekt** (dolaylı) yani **karma bir şekilde** etkilerler; sempatomimetik etkinlikte direkt ve indirekt etki türünün katkı payı ilaçlar arasında değişkenlik gösterir.

Sempatomimetik ilaçların efektör organlardaki direkt ve indirekt etkilerine aracılık eden **adrenerjik reseptörlerin özelliklerine,** bunlarla ilişkili **transmembranal transdükleme mekanizmalarına** ve bu ilaçların etkisini taklit ettikleri **sempatik sinir stimülasyonunun çeşitli organlardaki etkilerine** 70. Konuda değinilmiştir. Sempatomimetik ilaçların rasyonel bir şekilde öğrenilebilmesi için önce bu temel bilgilerin öğrenilmiş olması gereklidir.

Direkt ve indirekt etkili ilaçların temel farmakolojik farkları: Sempatomimetik ilaçların indirekt etkisi, nöroefektör kavşaklarda adrenerjik sinir ucu içine alım (uptake) mekanizmasının yardımıyla girmeleri ve esas olarak bu uçlardaki sitoplazmik mobil havuzdan **bağlı doğal noradrenalin'i salıvermeleri** sonucu oluşur. Bu durumda sempatomimetik etkiye, salıverilen endojen noradrenalin aracılık eder.

İndirekt etkili sempatomimetik ilaçların yaptığı salıverilmenin özellikleri: Tiramin ve benzeri **indirekt etkili sempatomimetik ilaçlarla sinir ucundan noradrenalin salıverilmesi** (release), sinirsel uyarım sonucu olandan farklı bir mekanizma ile meydana gelir. Bu ilaçlar esas olarak, sitoplazma içinde bulunan ve sinirsel impulslar tarafından etkilenmeyen sitoplazmik mobil havuzdaki noradrenalin'i salıverirler; veziküllerin ekzositozuna neden olmazlar. Adı geçen ilaçlara bağlı salıverilmede, Ca^{2+}'un aracılığına gerek yoktur ve salıverilme ekstraselüler ortamdan Ca^{2+}'un uzaklaştırılması halinde de devam eder. Bu iki değişik etkene bağlı salıverilme olayları arasındaki **diğer farklar aşağıda** belirtilmiştir: (i) **MAO enzimi**nin, inhibitör ilaçlar ile inhibisyonu, tiramin tarafından salıverilen noradrenalin miktarını artırır; fakat sinirsel uyarıma bağlı noradrenalin salıverilmesini artırmaz; hatta sözü edilen inhibitör ilaçlar sinir ucunda yalancı mediyatör oluşturmaları nedeniyle noradrenalin salıverilmesini azaltırlar. (ii) **Kokain,** lokal anestezi yapmayan düşük konsantrasyonlarda, tiramine bağlı salıverilmeyi 70. Konuda açıklandığı şekilde inhibe eder, sinirsel uyarıma bağlı olanı ise artırır. (iii) Deneysel in vitro preparatlarda **tetrodotoksin ve lokal anestezik ilaçlarla** sinir ucu membranının stabilize edilmesi tiramin'in yaptığı noradrenalin salıverilmesine dokunmaz; fakat sinirsel uyarıma bağlı salıverilmeyi önler. (iv) Tiramin'in yaptığı salıverilme ekzositoz suretiyle olmadığından, noradrenalin yanında dopamin β– hidroksilaz salıverilmez. (v) Adrenerjik sinir uçlarında sinirsel stimülasyona bağlı salıverilmeyi modüle eden **otoreseptörleri ve heteroreseptörleri** etkileyen endojen maddeler ya da ilaçlar, tiramin'e veya benzeri ilaçlara bağlı noradrenalin salıverilmesini etkilemezler.

* Yapı deyimi burada hücre, doku veya organı ifade etmek üzere özel anlamda kullanılmıştır.

Tiramin ve benzeri ilaçların adrenerjik sinir uçlarından noradrenalini sinaps veya kavşak aralığına salıvermelerinde, yukarıda değinildiği gibi eksositoz olayı değil, sitoplazma membranındaki taşıyıcıya–bağımlı bir değiş–tokuşlu difüzyon (exchange diffusion) olayı rol oynar. Tiramin ve benzeri bazı ilaçlar sitoplazma membranındaki amin pompası tarafından sitoplazmaya ve oradan da vezikül membranındaki pompa tarafından **vezikül içine pompalanabilme özelliğine** sahiptirler. Veziküllerdeki noradrenalini de salıverebilirler.

İndirekt etkide endojen noradrenalini salıverme yanında, sinir ucundan kavşak aralığına sızan noradrenalinin geri-alımının (re–uptake'inin), noradrenalin transportör molekülüne karşı yarışmak suretiyle ilaç tarafından azaltılması da ikincil bir mekanizma olarak rol oynar.

Sempatomimetik etkinlikteki indirekt etkinin payı çeşitli yöntemlerle deney hayvanlarında belirlenebilir (kronik sempatik denervasyon, rezerpin ve α-metil-p-tirozin verilmesi ve kokainle uptake'in bloke edilmesi gibi). Bu konuda 10. Baskıda ayrıntılı bilgi verilmiştir (bkz. s.1106-7).

Sınıflandırma

Sempatomimetik ilaçlar: (i) **Katekolaminler** ve (ii) **Sempatomimetik aminler (katekolamin–olmayanlar)** diye iki ana bölüme ayrılırlar. Katekolaminler adrenalin, noradrenalin, izoproterenol (izoprenalin), dopamin, dobutamin, dopeksamin, dipivefrin ve etilnoradrenalindir. **İkinci bölümde**, farmakokinetik ve farmakolojik profilleri geniş ölçüde değişiklik gösteren çok **sayıda ilaç grupları ve alt–grupları bulunur;** bu bölümdeki ilaçlar alfa–mimetik ve beta–mimetik oluşuna veya SSS'ni stimüle edip etmemesine göre gruplara ayrılırlar. Bu gruplar da klinik kullanılış esas alınarak alt–gruplara ayrılırlar.

Sempatomimetik ilaçların sınıflandırılması Tablo 73.1'de gösterilmiştir.Bu sınıflandırma, konunun toplu halde, sistemli bir şekilde sunulabilmesi için yapılmıştır. Az sayıda bazı ilaçlar birden fazla gruba sokulabilirler; örneğin efedrin hem alfa–mimetik ve hem de beta–mimetik kullanılış olanağına sahip bir ilaçtır; ayrıca SSS'ni de stimüle eder. Antihipotansif olarak kullanılanların bir kısmı, dekonjestan olarak da kullanılabilirler; bunun tersi de geçerlidir. Bronkodilatör veya vazodilatör olarak kullanılan bir ilaç, uterus gevşetici olarak da kullanılabilir.

Sınıflandırma listesinde yazılı ilaçlardan katekolaminler, ikinci bölümdekilerden beta–mimetik ilaçlar, lokal dekonjestanlar ve antihipotansif olarak kullanılanların bir kısmı (fenilefrin, metoksamin, korbadrin ve heptaminol) **direkt etkili** ilaçlardır. Geri kalanlar, bu bağlamda **karma etkilidirler**.

TABLO 73.1
Sempatomimetik ilaçlarm sınıflandırılması

I. KATEKOLAMİNLER

Adrenalin, noradrenalin, izoproterenol, dopamin, dobutamin, dopeksamin, dipivefrin ve etilnoradrenalin

II. SEMPATOMİMETİK AMİNLER (KATEKOLAMİN–OLMAYANLAR)

1. Alfa–mimetik ilaçlar:

a) Antihipotansif olarak kullanılanlar.

Efedrin	Norfenefrin
Fenilefrin	Oksedrin
Metaraminol	Korbadrin (nordefrin)
Metoksamin	Oktopamin
Hidroksiamfetamin	Heptaminol
Etilefrin	

b) Dekonjestan olarak kullanılanlar.

(i) Lokal dekonjestanlar:

- İmidazolin türevleri: nafazolin (Pivanol), ksilometazolin (Otrivin), tetrahidrozolin (Tyzine), oksimetazolin (İliadin) ve indanazolin (Farial)
- Diğerleri: Fenilefrin, efedrin ve alifatik aminler olan tuaminoheptan (Tuamine), metilheksamin (Forthane) ve propilheksedrin.

(ii) Sistemik dekonjestanlar:

Fenilpropanolamin ve psödoefedrin

2. Beta–mimetik ilaçlar:

a) Bronkodilatör olarak kullanılanlar.

Orsiprenalin (Alupent), terbutalin (Bricanyl), salbutamol (albuterol) (Ventolin), salmeterol, formoterol, fenoterol, karbuterol

b) Vazodilatör olarak kullanılanlar.

Nilidrin (bufenin) (Arlidin), izoksuprin (Duvadilan)

c) Uterus gevşetici (tokolitik) olarak kullanılanlar.

Ritodrin (Pre–par), izoksuprin, salbutamol.

d) Myokard stimülanı olarak kullananlar

Dopeksamin

3. SSS'ni stimüle edenler (amfetaminler ve amfetamin–benzerleri)

Amfetamin,dekstamfetamin, metamfetamin, mazindol, fentermin, fenetilin, fenmetrazin ve diğerleri.

4.Diğerleri

Tiramin, β–feniletilamin

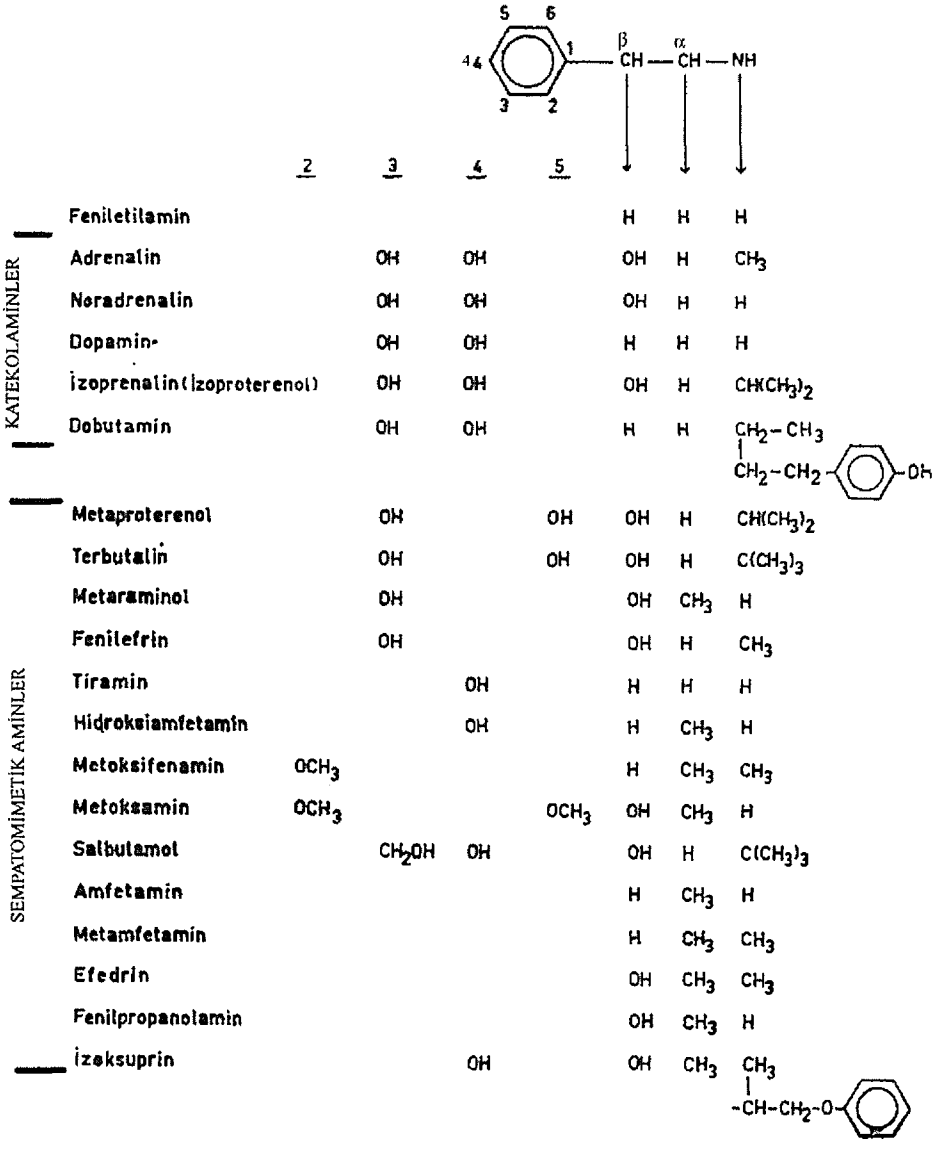
I. KATEKOLAMİNLER

Adrenalin, noradrenalin ve **izoproterenol** katekolaminlerin ve genelde sempatomimetik ilaçların prototip ilaçlarıdır. Şöyle ki noradrenalin alfa–mimetik etkinlik gösteren, izoproterenol beta–mimetik etkinlik gösteren ve adrenalin hem alfa–mimetik ve hem de beta–mimetik etki kalıbı gösteren ilaçların prototipidir. **Sempatomimetik ilaçların, özellik gösteren bir kaç tanesi dışında, her birini bu üç prototipin temsil ettiği gruplardan birine sokmak pratik olarak mümkündür.** Bu konuyu sunarken adı geçen üç prototip ilacın farmakolojik özellikleri üzerinde daha ayrıntılı bir şekilde durulmuştur.

Noradrenalin ve adrenalin α–adrenerjik reseptörleri güçlü bir şekilde etkilerler; adrenalin bazı yapılardaki α–reseptörler üzerinde, noradrenalininkine oranla daha güçlü etkinlik gösterir. Bu iki madde, α_1–ve α_2–adrenerjik reseptörler arasında ayırım yapmaksızın her iki alt–tipi de aşağı yukarı eşit derecede aktive ederler. İzoproterenol β–reseptörleri (hem β_1 ve hem β_2–alt–tipini) en güçlü şekilde etkileyen katekolamindir. Adrenalin β_1–reseptörler üzerinde, izoproterenol'a oranla daha düşük, fakat noradrenalin'kine eşit veya biraz daha fazla etkinlik gösterir. β_2–reseptörler üzerinde ise adrenalin'in etkinliği noradrenalin'kine göre bir hayli fazladır. β_3 reseptörler üzerinde ise bunun tersi geçerlidir. İzoproterenol'un α–reseptörler üzerindeki etkinliği yok denecek kadar zayıftır. Adı geçen üç katekolamin'in adrenerjik reseptörlerin alt–tipleri üzerindeki etkinlikleri Tablo 73.2'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

ADRENALİN

Vücutta adrenal medullada sentez edilir ve oradan salgılanarak hormon görevi yapar. İstirahat halinde plazma (bazal) konsantrasyonu 0.15 nM (yaklaşık 30 ng/L) dir; stres yaratan durumlarda 0.8 nM (yaklaşık 160 ng/L)'ye kadar çıkabilir. Bu fizyolojik konsantrasyon aralığı içinde, adrenerjik sinir uçlarındaki (presinaptik) β_2 reseptörlerini aktive ederek noradrenalin salıverilmesini artırır ve böyle-



Şekil 73.1. Feniletilamin iskeleti ve bundan türeyen sempatomimetik ilaçların çeşitli örnekleri.

ce, hormonal etkisi yanında indirekt sinirsel etki de oluşturabilir. Adrenerjik sinir uçlarında bulunmaz.

Kimyaca, R–1–(3, 4–dihidroksifenil)–2– metilamino etanol'dur. İlaç olarak sentez suretiyle üretilir ve suda çözünen hidroklorür veya asid tartrat tuzu kullanılır. Işıkta bozunduğu için ampulleri ve diğer solüsyonları ışıktan korunmalıdır. Bozunduğu zaman önce adrenokroma dönüşür ve pembe renk alır; daha sonra polimerize olarak kahverengi olur. Sadece renksiz solüsyonları kullanılmalıdır. Katekolaminler içinde en fazla kullanılan ve çok çeşitli etkileri olan bir ilaçtır. Bu etkiler aşağıda ayrıntılı bir şekilde ve diğer iki katekolamin (noradrenalin ve izoproterenol) ile karşılaştırmalı olarak belirtilmiştir.

Farmakokinetik Özellikleri : Adrenalin ağız yolundan kullanılmaz. Barsak çeperinde ve karaciğerde bulunan katekol–O–metil transferaz, monoamin oksidaz (MAO) ve konjüge edici enzimler tarafından çabuk inaktive edilir. Bu durum ağız yolundan alınan adrenalin'in sistemik dolaşıma yeterli konsantrasyonda geçmesini engeller. Noradrenalin, dopamin ve daha az derecede olmak üzere izoproterenol de bu özelliğe sahiptir. İzoproterenol MAO'nun substratı değildir. sadece KOMT tarafından inaktive edilir. Katekolaminler genelde vücutta çabuk inaktive edilen ilaçlardır. İntravenöz injeksiyonundan sonra adrenalin plazma düzeyi, bieksponensiyel bir biçimde çabuk düşer; konsantrasyon–zaman eğrisinin ilk fazının (alfa–fazının) yarılanma ömrü 3 dakika ve ikinci **(eliminasyon** yani beta) fazınınki 10 dakika kadardır.

Adrenalin'in enzimatik yıkılmasına 70. Konu'da değinilmiştir. Adrenalin vücutta kısmen sempatik adrenerjik sinir uçları içine alım (uptake) suretiyle elimine edilir; bu sinir uçları tarafından adrenalin'in alınması, noradrenalin alımı kadar hızlı olmaz; adrenalin ayrıca, ekstranöronal alıma da uğrar.

Ciltaltına injekte edilen adrenalin solüsyonu, yaptığı vazokonstriksiyon nedeniyle görece yavaş absorbe edilir; etkisi 5 dakikada başlar. İntramüsküler injeksiyonu daha çabuk etki oluşturur.

Farmakolojik etkileri

Katekolaminlerin α ve β reseptörler üzerinden hücre düzeyinde yaptıkları etkilere 70. Konuda Tablo 70.5'te değinilmiştir. Çeşitli organ ve yapılar üzerindeki etkileri aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Damarlar: Katekolaminlerin etkisine en duyarlı olan damar segmenti arteriyoller ve prekapiler sfinkterlerdir. Damar düz kaslarında α–adrenerjik reseptörlerin (gerek α_1–ve gerekse α_2–alt–tiplerinin) adrenalin tarafından aktivasyonu diğer düz kaslı yapıların çoğunda olduğu gibi eksitasyona yani kasılmaya neden olur; bunun sonucu damarlar büzülür (alfa-mimetik etki). Aynı hücrelerdeki β_2–adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ise damar–dışı düz kaslarda da olduğu gibi inhibisyona yani gevşemeye yol açar; bunun sonucu vazodilatasyon oluşur (beta-mimetik etki). Ancak birçok damar yatağında alfa-mimetik etki egemendir.

Adrenalin, bir bölgedeki damar yatağında α –veya β_2– reseptörlerin egemen olmasına göre bazı damar yataklarında vazokonstriksiyon, diğer bazılarında ise vazodilatasyon yapar. Cilt ve mukozanın rengi soluklaşır. Böbrek damar yatağı adrenalin ve noradrenalin'in büzücü etkisine karşı oldukça duyarlıdır. Bunun sonucu böbrek kan akımı belirgin bir şekilde azalır ve glomerüler filtrasyon hızı hafif derecede düşer. Yeterli dozda verildiğinde adrenalin insanda renal kan akımını yarı yarıya azaltabilir. Renin salgılanmasını artırır; bu etki jukstaglomerüler aparattaki hücrelerin β–reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır.

Özellikle çizgili kasların damar yataklarında bol bulunan β_2–reseptörler adrenalin'in etkisine çok duyarlıdırlar . Diğer damar yataklarını etkilemeyecek kadar ufak dozda i.v. verilen adrenalin çizgili kaslarda vazodilatasyon yapar, kan akımını artırır ve sistemik kan basıncını düşürür. Koroner, serebral ve mezenterik damar yataklarında da kan akımını artırır. Serebral damarların düz kaslarında α–adrenerjik reseptörler seyrektir; bu nedenle katekolaminler beyinde ancak zayıf bir vazokonstriksiyon yaparlar. Ekstremitelerde, cilt kan akımının azalmasına karşın, çizgili kaslarda vazodilatasyon nedeniyle kan akımı artar. Çeşitli damar yataklarından geçen kan akımının adrenalin tarafından artırılmasında, vazodilatasyon yanında, kanı damar yatağına iten arteriyel kan basıncının yükseltilmesi de rol oynar.

Adrenalin yüksek dozda verildiğinde vazokonstriktör etkisi daha da egemen duruma geçer ve noradrenalin gibi damar yataklarının çoğunda vazokonstriksiyon oluşturur.

Noradrenalin, bütün damar yataklarında (koronerler hariç) vazokonstriktör etki yapar ve kan akımını azaltır. Venüllerin büzülmesi sonucu venöz dönüşü artırır. Koroner damar yatağında vazodilatayon yapması kısmen, myokardın kasılmasını güçlendirmesi ve metabolizmasını hızlandırması sonucu oluşan vazodilatör metabolitlere (örneğin adenozin ve laktik aside) bağlı indirekt bir etkidir. Koroner damarlarda α–reseptörler, β_2–reseptörlere oranla az bulunur. Bu durum noradrenalin'in vazokonstriktör direkt etki potansiyelinin koroner damar yatağında düşük olmasına neden olur.

İzoproterenol, bütün damar yataklarında güçlü bir vazodilatasyon yapar; kan basıncını düşürmesine karşın, kalp debisini belirgin şekilde artırması ve damar rezistansını düşürmesi nedeniyle bütün damar yataklarında kan akımını artırır.

Bir **organın damar rezistansı,** o organa kanı iten gücü yani ortalama kan basıncını o organdan geçen kan akımına bölmek suretiyle hesapla bulunabilir. İlacın vücuttaki bütün damar yatakları üzerinde vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon şeklinde oluşturduğu toplam vasküler etki, **total periferik damar rezistansı (TPR)** üzerinde yaptığı değişme ile değerlendirilir. Bu değer ortalama kan basıncının kalp debisine bölünmesi ile bulunur. Adrenalin ufak dozda i.v. infüzyon şeklinde uygulandığında TPR'yi düşürür; yüksek dozda ise artırır. Noradrenalin bu parametreyi daima yükseltir ve izoproterenol daima düşürür (Şekil 73.2).

TABLO 73.2

Üç katekolamin'in alfa–ve beta–adrenerjik reseptörlerin alt–tipleri üzerindeki etkinlik derecelerinin karşılaştırılması[1]

Reseptör alt–tipi[2]	Noradrenalin	Adrenalin	İzoproterenol
α_1	+++	+++ veya ++++	0
α_2	+++	+++ veya ++++	0
β_1	++	++ veya +++	++++
β_2	+	++	++++
β_3	++++	++	++++

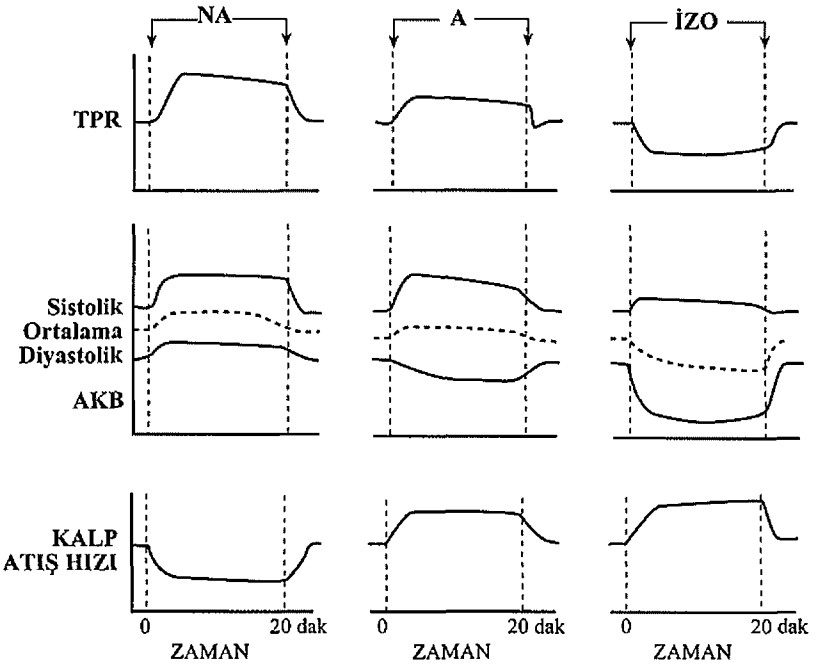
1. + işaretlerinin sayısı; ++++ en güçlü etkiyi gösterecek şekilde göreli etkinliği ifade eder.

Adrenalin ve diğer alfa–adrenoseptör agonisti ilaçlar damar endotel hücrelerinden nitrik oksid (NO, endotel–kaynaklı gevşetici faktör) salgılanmasını artırırlar; bu olay sözkonusu ilaçların vazokonstriktör etkilerini kısmen frenleyebilir. NO salıverilmesi α_2–adrenoseptörler aracılığı ile olmaktadır; endotel hücrelerinde her nekadar beta–adrenoseptörler de bulunursa da beta–agonistlerin NO salıverilmesini etkilemedikleri sanılmaktadır.

Kalp: Katekolaminler myokard ve iletim sistemi hücrelerindeki β_1–reseptörleri aktive etmek suretiyle kalp hücrelerini stimüle ederler. Bu etkinin gücüne göre şu şekilde sıralanabilirler: izoproterenol > adrenalin > noradrenalin.

Myokardın kasılma hızını ve gücünü artırırlar; sistol süresini kısaltırlar. Bu pozitif inotropik etki sonucu olarak kalbin **atış hacmi** artar. Adrenalin ve izoproterenol kalp debisini belirgin şekilde artırır. Noradrenalin, bradikardi yapması nedeniyle kalp debisinde (atış hacmi x atış hızı) belirgin bir değişme yapmaz, bazen hafif bir azalma oluşturabilir. Bu ilacın atış hacminde yaptığı artma, diğer iki katekolamin'e oranla daha azdır, bunda noradrenalin'in diyastolik kan basıncını yükselterek, sistolda sol ventrikülün önündeki yükü (art-yükü, postşarjı) artırmasının katkısı vardır.

Kalp atış hızı adrenalin ve özellikle izoproterenol tarafından artırılır. Bu pozitif kronotropik etki **sinus düğümünün** stimülasyonuna bağlıdır. Noradrenalin de sinus düğümünü uyarır; fakat bu etkisi biraz zayıftır; bu ilaç kan basıncını yükseltmesi nedeniyle **baroreseptörleri** uyarır ve refleks olarak vagal tonusu artırarak kalp atış hızında azalma yapar. Noradrenalin'in yaptığı bradikardi insanda atropin verilmesinden sonra ortadan kalkar; bu durumda, noradrenalin kalpte sadece hızlanma yapar. Deney hayvanlarında bilateral vagotomi noradrenalin'in yaptığı bradikardiyi büyük ölçüde azaltır; bu etkinin tam olarak ortadan kalkması için, aorta yayı ve kalpteki baroreseptörlerden gelen impulsları ileten vagus sinirine ilave olarak sinus caroticus'taki baroreseptörlerden gelen impulsları taşıyan glossopharingeus sinirlerinin de kesilmesi gerekir. Katekolaminlerin sinus düğümü üzerinde oluşturdukları temel etki, oradaki hücrelerde diyastolik depolarizasyonu hızlandırmalarıdır. İzoproterenol'un kalbi hızlandırmasında, direkt etkisi yanında kan basıncını düşürmesi nedeniyle ortaya çıkan **refleks etkisi** de rol oynar. Noradrenalin pozitif kronotrop ve pozitif inotrop etkilerini kalpteki β_1–reseptörleri



Şekil 73.2 Küçük dozda **i.v. infüzyon şeklinde** 20 dakika uygulanan noradrenalin (NA), adrenalin (A) ve izoproterenol (İZO)'un total periferik damar rezistansı (TPR), arteriyel kan basıncı (AKB) ve kalp atış hızı üzerindeki etkilerinin şematik olarak karşılaştırılması. Kesik çizgi ortalama arteriyel kan basıncını gösterir.

aktive ederek yapar; adrenalin ve izoproterenol'un aynı tür etkilerinde β_1 reseptörlerle birlikte β_2 reseptörler de rol oynarlar. Ventrikül myokardında β_1/β_2 reseptör oranı, atriyum myokardında olduğundan daha yüksektir. İskemik kalpte her iki alt–tipin de myokarddaki dansitesi düşer ve beta–agonistlerin pozitif inotrop etkisine duyarlık azalır. İskemi β_1 reseptörlerin dansitesini daha fazla düşürür.

Adrenalin ve izoproterenol, tam bloklu kalp hastalarında ventrikül içindeki "pacemaker"in atış hızını ve dolayısıyla nabız sayısını artırır. Noradrenalin bu durumda pek etkili değildir.

Katekolaminlerin kalple ilgili bir diğer etkileri, **aritmi oluşturmalarıdır (aritmojenik etki)**. Purkinje lifleri ve diğer yerlerde bulunan latent odaklarda diyastolik depolarizasyonu hızlandırmaları ektopik atışlara neden olabilir. Halojenli hidrokarbon türü genel anesteziklerle (halotan gibi) anestezi sırasında veya myokard infarktusu gibi istemik durumlarda myokard hücreleri katekolaminlerin aritmi yapıcı etkilerine duyarlıdırlar. Bu durumlarda katekolamin injeksiyonu ventriküler kaynaklı ektopik atışlara, taşikardiye ve hatta fibrilasyona neden olabilir. Katekolaminlerin aritmi yapıcı etkileri beta–reseptör blokörleri ile tamamiyle önlenebilir. Sayılan genel anesteziklerle anestezi sırasında oluşan aritmiler alfa–reseptör blokörleri ile de ortadan kaldırılabilirler; bu son tip etkileşmeye bağlı aritmilerin oluşmasında katekolaminlerin yaptığı kan basıncı yükselmesinin ve buna bağlı olarak ventriküllerin sistol sırasında zorlanmasının da rol oynadığı sanılmaktadır. Noradrenalin'in aritmi oluşturma potansiyeli diğer iki katekolamine göre belirgin derecede düşüktür. Aşırı dozda katekolamin injeksiyonu veya salıverilmesi (feokromositoma ve stres durumlarında olduğu gibi) kalpte subendokardiyal fokal dejenerasyon ve nekroza neden olabilir; buna bağlı iskemik EKG bozuklukları ortaya çıkabilir. Nekroz, myokard hücrelerine kalsiyum girişinin aşırı derecede artırılmasına bağlıdır; β_1–blokörleri veya kalsiyum antagonistleri ile önlenebilir.

Katekolaminler diyastolik depolarizasyon yanında kalp hücresinin diğer elektrofizyolojik parametrelerini de etkilerler. Elektriksel sistol süresini, refrakter periyodu kısaltırlar ve **A–V iletim hızını** artırırlar.

Kalbin verimini (bkz. 42. Konu) azaltırlar. Bunda kalbin oksijen tüketimini artırmaları rol oynar. Adrenalin EKG'de T segmentinin amplitüdünü azaltabilir ve ST segmentini deprese edebilir. Bu değişikliklerin, myokardın artan oksijen gereksinmesinin koroner akımla karşılanamaması sonucu oluşan göreceli hipoksiye bağlı olması olasıdır. Adrenalin noradrenalin ve izoproterenol verilmesi stabil anginalı hastalarda nöbete neden olur.

Kan basıncı: Yukarıda sayılan vasküler ve kardiyak etkilerin kan basıncına yansıması sonucu önemli değişiklikler oluşur.

Üç katekolamin'in insanda kan basıncı üzerindeki farklı etkileri, bunları deneysel olarak i.v. infüzyonla eşit dozda (4–20 μg/dak) vermek suretiyle karşılaştırılabilir. Bu durumda (Şekil 73.2): (i) **Adrenalin** diyastolik kan basıncını düşürür. Bunda TPR'yi azaltması rol oynar. Kalp debisinde yaptığı belirgin artma nedeniyle sistolik kan basıncını yükseltir. Ufak dozlarda, adrenalin ortalama kan basıncında belirgin bir değişme yapmaz, fakat propranol veya benzeri bir beta–blokör ilaç almakta olan hastalarda yükselme yapar. **Olağan dozda, i.m. veya s.k. injekte edildiğinde ortalama kan basıncını genellikle artırır;** beta–blokör ilaç alanlarda bu etki potansiyalize edilir. Adrenalin nabız basıncında artma yapar. (ii) **Noradrenalin** TPR'yi artırması nedeniyle hem diyastolik ve hem de sistolik kan basıncını yükseltir. Böylece ortalama kan basıncını da yükseltir. Sistolik kan basıncında, diyastolik basınçtan daha fazla artma yapması ve bradikardi oluşturması nedeniyle nabız basıncını artırır. (iii) **İzoproterenol** bütün damar yataklarında vazodilatasyon yaptığı için diyastolik kan basıncını belirgin derecede düşürür. Fakat kalp debisinde genellikle önemli ölçüde artma yapması nedeniyle sistolik kan basıncında diyastolik basınçtakine paralel bir düşme olmaz, sistolik basınç hafif yükselir; çünkü debi artması diyastolik basınca değil, sistolik basınca yansıyan bir parametredir. Ortalama kan basıncını düşürür. İzoproterenol'un yaptığı diyastolik basınç düşmesi selektif β_2–antagonisti olan bisoprolol ile bloke edilir. İzoproterenol venülleri genişlettiği için venöz dönüşü azaltır. Bu durum hasta yatar durumda iken belirgin değildir; fakat hasta ayağa kalktığında belirgin duruma geçer, kalp debisinin geçici olarak azalmasına ve ortalama kan basıncının önemli ölçüde düşmesine (postüral hipotansiyona) neden olur. Bu ilacın hipotansif etkisi beta–blokör ilaçlar tarafından tamamiyle antagonize edilir.

Adrenalin'in dozu yükseltildiğinde kan basıncındaki etkileri bakımından, noradrenalin'den farkı ortadan kalkar.

Düz kaslı damar–dışı yapılar: Adrenalin ve izoproterenol damarlardan başka, diğer düz kaslı yapıları da genellikle gevşetir; bu etki β_2–reseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır. Adı geçen ilaçlar **bronş düz kaslarını** gevşetirler; hava yollarının hava akışına direncini düşürürler. Bronşlar spazm halinde ise (bronşiyal astmada olduğu gibi) bronkodilatör etki belirginleşir. Normal durumda pek belirgin değildir. İlginç olarak bronşların düz kas tabakasında adrenerjik sinirler seyrek olarak bulunurlar. Sempatik sinir stimulasyonunun; bronş düz kaslarını, beta–agonist ilaçların aksine direkt olarak değil, indirekt olarak etkiledikleri sanılmaktadır. Şöyle ki sempatik sinirler bronş çeperindeki parasempatik gangliyonları inhibe ederek büzücü nitelikteki kolinerjik bronkomotor tonusu azaltırlar. İnsan bronş epitel hücrelerinde β–reseptör dansitesinin yüksek olduğu bulunmuştur; çeşitli hayvan türlerinde adrenalin ve diğer beta–agonistlerin bronş epitelinden yapısı henüz bilinmeyen bir veya birkaç "epitel–kaynaklı gevşetici faktör" (EpDRF) salıverdikleri gösterilmiştir. Bu olay da bronkodilatör etkiye katkıda bulunabilir. Bu katkı beta–agonistler inhalasyon yoluyla verildiğinde özellikle önem kazanabilir. Adrenalin vazokonstriktör etkisi nedeniyle bronş mukozasını büzer; izoproterenol vazodilatasyon yaptığı için mukozada hafif bir şişmeye neden olabilir. Bronş mukozasını büzmesi adrenalin'in, bronş lumenini, düz kas tabakasını gevşetmesinden beklenene göre daha

fazla genişletmesine olanak verir. Mukoza üzerindeki etkinin yararı, bronşit ve bronşiyal astma gibi mukozada şişmeye neden olan durumlarda özellikle önem kazanır. Adrenalin ve diğer beta–agonistler bronş çeperindeki mast hücrelerinden histamin ve diğer bronş büzücü otakoidlerin salgılanmasını inhibe ederler. Bu olayın sözkonusu ilaçların astma olgularında bronkodilatör etkisine katkısı olabilir.

Uterus düz kaslarındaki etkileri, hayvan türüne ve hormonal duruma göre değişir. İnsanda gebeliğin sonuna doğru ve doğum sırasında uterus adrenalin ve izoproterenol'a gevşeme ile cevap verir; bu, β_2–reseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır. Sözü edilen dönem dışında, adrenalin ve noradrenalin uterusta α–adrenerjik reseptörler aracılığı ile kasılma yaparlar.

Mide–barsak kanalında çeper düz kaslarında gevşeme yaparlar; bu etkiden hem α–ve hem de β_2–adrenerjik reseptörler sorumludur. α–reseptörler düz kasta değil, fakat Auerbach pleksusundaki kolinerjik nöronların düz kaslarla kavşak yapan ucunda bulunurlar; bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu asetilkolin salıverilmesi inhibe edilir ve düz kas gevşer. β_2–reseptörler düz kas hücresinde bulunurlar. Katekolaminler, mesanenin detrusor kasını gevşetirler, trigon ve sfinkter kaslarını büzerler; bu nedenle işemeyi önleyici yönde etkinlik gösterirler.

Adrenalin **iris**te radyal düz kaslarda da (musculus dilator pupillae'de) alfa–reseptörler aracılığı ile kasılma yapar ve **midriyazis**'e neden olur. Bu amaçla adrenalin, fenilefrin ve benzeri alfa–mimetik ilaçlar, oftalmik solüsyon şeklinde göze uygulanabilirler; bunların yaptığı midriyazis parasempatolitik ilaçların yaptığından daha fazla olur ve birlikte akomodasyon felci olmaz.

TABLO 73.3
Katekolaminlerin etkiledikleri reseptör türleri ve kardiyovasküler etkilerinin karşılaştırılması

	Adrenalin	Noradrenalin	İzoproterenol	Dopamin
Kalp–damar				
Reseptör	α,β_1,β_2	α,β_1	β_1,β_2	Dopaminerjik, α_1,β_1
Kalp debisi	↑	O,↑	↑↑	↑
TPR	↓	↑↑	↓↓	↓,O,↑[1]
Ortalama kan basıncı	↑	↑↑	↓↓	↓, O,↑[1]
Kalp atış hızı	↑	↓	↑↑	O, ↑[1]
Kan akımı				
Koroner	↑↑	↑	↑	↑
Renal	↓	↓	↓, ↑[2]	↑↑
Mezenterik	↑	↓	↑	↑↑
Ekstremite (kas)	↑	↓↓	↑	↓
Cilt ve mukozalar	↓	↓	↑	↑
Beyin	↑	↓	o,↑	↑
Pulmoner[3]	↑	O,↑	↑	↑

↑ : artma, ↑↑ : belirgin artma, ↓ : azalma, ↓↓ : belirgin azalma 0 : değişmez

1. Doza bağımlı.
2. Normal kimselerde düşürür, şoklu hastalarda artırır.
3. Pülmoner kan akımı kalp debisine eşittir; adrenalin ve noradrenalin pülmoner damar yatağında belirgin vazokonstriksiyon yaptıkları için pülmoner basıncı yükseltirler.

Dalak kapsülü ve trabeküllerindeki düz kasları da alfa–reseptörler aracılığı ile kasar. İnsanda bu kaslar fazla gelişmemiştir ve kasılmaları dalak hacminde önemli bir değişme yapmaz. Halbuki bazı memelilerde (örneğin köpeklerde) bunların kasılması dalağın küçülmesine ve içinde depoladığı kanı dolaşıma vermesine yol açar; sonuçta kanda alyuvar sayısı belirgin biçimde artar.

Pilomotor düz kasların kasılması sonucu ciltte kıllar dikilir ve hindi derisi görünümü oluşabilir; bu da alfa–mimetik bir etki türüdür.

Adrenalin'in yukarıda sayılan damar–dışı düz kaslar üzerindeki gevşetici veya kasıcı etkilerinin (bronkodilatör ve midriyatik etkiler hariç) tedavi yönünden pek önemi yoktur; çünkü bu etkiler kısa sürelidir ve önemli kardiyovasküler yan tesirlerle birlikte oluşurlar.

Dış salgı bezleri: Katekolaminler submaksiler ve sublingual tükrük bezlerinin mukus salgılayan hücrelerini uyarırlar; yapışkan ve koyu salya salgılanmasına neden olurlar. Bu hücreler sempatik adrenerjik sinirler tarafından innerve edilirler. Parotis bezi insanda sadece parasempatik innervasyona sahiptir ve sulu salya salgılayan seröz hücrelerden oluşur. Bu bezin ve diğer tükrük bezlerinin seröz hücreleri üzerinde katekolaminlerin direkt bir etkileri yoktur. Adrenalin ve noradrenalin gibi vazokonstriktör katekolaminler tükrük bezlerinden geçen kan akımını azalttıkları için seröz salya salgılanmasını azaltırlar, bundan dolayı ağızda kuruluk ve ayrıca, koyu salya salgısı nedeniyle, yapışkanlık oluştururlar. Bu iki ilaç vazokonstiriktör etkilerinden ötürü solunum yolları mukozasındaki bezlerin salgısını da azaltır.

Ter bezlerinin büyük bir bölümünü oluşturan **ekrin ter bezleri sempatik kolinerjik sinirler** tarafından innerve edilirler. Sistemik olarak verilen katekolaminlerin bu bezler üzerinde etkisi yoktur. Fakat adrenalin ve noradrenalin'in dilüe solüsyonlarının cilt içine injeksiyonu lokal terlemeye neden olur ve bu etki α–blokör ilaçlar tarafından önlenilir. Koltuk atlarında ve pubis ile perine bölgesinde bulunan ve oradaki kıl follikülleri içine açılan **apokrin ter bezleri** adrenalin ve noradrenalin verildiğinde içeriklerini boşaltırlar. Bu etki pilomotor düz kasların büzülmesine bağlıdır.

Metabolik etkiler: Adrenalin **karaciğerde** glikojenin glukoza yıkımını (glikojenolizi) artırır; **hiperglisemi** oluşturur; bu olayda hücrelere glukoz girişinin engellenmesinin de katkısı vardır.İnsan karaciğerinde glikojenolizden sorumlu olan, β_2–reseptörlerdir ve bu etkiye adenilil siklaz–sAMP sistemi aracılık eder. Bazı deney hayvanlarında glikojenolize α–reseptörler de katkıda bulunur; bu reseptörlerin aktivasyonunun membranda fosfoinozitid hidrolizini artırarak glikojen yıkılmasını artırdığı saptanmıştır.

Adrenalin **çizgili kas hücrelerinde** de glikojenoliz'i artırır; fakat orada bu olay sonucu serbest glukoz açığa çıkmaz. Glikojenden, glukoz 6–fosfat oluşur ve bu madde glikoliz sonucu laktik aside dönüşür. Sonuçta plazmada **laktik asid düzeyi yükselir** (hiperlaktikasidemi). Bu etki β_2–ve β_3–adrenoseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır.

Adrenalin **yağ dokusu** hücrelerini etkileyerek, **lipolizi** artırır. Trigliseridlerin serbest yağ asidi ve gliserola hidrolizini hızlandırır. Kanda serbest yağ asidi düzeyi yükselir. Yağ dokusu hücrelerindeki bu etkiler, hücre membranındaki β_1 ve β_3–reseptörlerin aktive edilmesi sonucu adenilil siklaz–sAMP sistemi üzerinden, hormona–duyarlı trigliserid lipaz enziminin stimüle edilmesine bağlıdır.

Noradrenalin'de yukarda sayılan metabolik etkiler belirgin değildir. İzoproterenol ise metabolik etkiler bakımından adrenalin kadar güçlüdür.

Adrenalin'in diğer bir metabolik etkisi vücutta oksijen tüketimini (bazal metabolizmayı) artırmasıdır. Buna **kalorijenik etki** denilir. Mutad dozlarda verilen adrenalin oksijen tüketiminde % 20–30 oranında bir artma yapar. Kalorijenik etki büyük bir olasılıkla yukardaki metabolik etkilerin (özellikle lipolizin artmasının) bir sonucudur. Şöyle ki glikojen ve trigliseridlerin yıkım sonucu vücut sıvılarında glukoz, laktik asid ve serbest yağ asidleri gibi substratların düzeylerinin yükselmesi hücrelerde oksidatif metabolizmayı hızlandırır.

Adrenalin karaciğer hücrelerinden K^+ **salıverilmesini** artırır ve başlangıçta kısa süreli **hiperkalemi** yapar. Daha sonra, plazmada toplanan K^+'un çizgili kas hücreleri tarafından alınması artırılır ve hiperkalemiyi uzun süren bir **hipokalemi** izler. Bu, çizgili kas hücrelerinin β_2 reseptörlerinin stimülasyonuna bağlıdır.

SSS'ne etkileri: Adrenalin kan–beyin engelini geçmediği için SSS'ne giremez. Özellikle hipertansiyon yapması nedeniyle, periferde baroreseptörlerle ilişkili aferent sinir uçlarını etkileyerek, retiküler aktifleyici sistemi uyarır ve böylece korteksin elektriksel etkinliğini artırır (uyanç). İnsanda adrenalin veya izoproterenol verilmesi, tremor, huzursuzluk, anksiyete ve korku duygusu oluşturur. Tremorların, çizgili kaslardaki kas iğciklerinin intrafüzal kas liflerinin β_2–reseptörlerinin aktivasyonu ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Plazma adrenalin düzeyi sempatoadrenal hiperaktivite sonucu yükseldiğinde de bu maddenin periferik etkisi sonucu tremor meydana gelir ve bu, selektif β_2–blokörleri ile önlenir. Selim familyal tremor olgularında kan adrenalin düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur.

Bu ilaçlar solunum merkezini stimüle ederler, solunumun sayı ve derinliğini artırabilirler. Ancak deney hayvanlarına i.v. yoldan hızlı injekte edilen adrenalin'in başlangıçta kısa süren bir apne yaptığı gözlenir (adrenalin apnesi). Sayılan santral etkiler noradrenalin infüzyonu sırasında pek belirgin değildir.

Adrenalin ve noradrenalin'in deney hayvanlarında beyin ventrikülleri içine injeksiyonu sedasyon, analjezi, kan basıncında düşme, bradikardi ve sempatik etkinlikte azalma yapabilir.

Diğer etkiler: Adrenalin ve noradrenalin'in **sempatik gangliyonunun** arteri içine injeksiyonu gangliyondaki impuls aşırımını inhibe eder, bu etkiden α–reseptörlerin aktivasyonu sorumludur. Adrenalin ve izoproterenol olasılıkla adrenerjik uçlardaki presinaptik β_2 reseptörleri aktive ederek bu uçlardan noradrenalin salıverilmesini artırır ve plazma noradrenalin düzeyini yükseltir.

Çizgili kasların arteri içine adrenalin veya noradrenalin injeksiyonu kasılma gücünü artırabilir ve yorgunluk sonucu kasılma amplitüdü düşmüşse, bu etki belirginleşir. Bu ilaçların nöromüsküler kavşakta motor sinir ucunda yer alan α–reseptörleri aktive etmek suretiyle asetilkolin salıverilmesini artırdıkları ve ayrıca kavşak sonrası membranda yer alan β–reseptörleri aktive etmek suretiyle asetilkolin'in bu membran üzerindeki etkisini fasilite ettikleri gösterilmiştir.

Göze lokal olarak adrenalin solüsyonu uygulanması gerek normal kimselerde ve gerekse açık–açılı glokomlu hastalarda **göziçi basıncı** düşürür. Bunun, processus ciliaris'te oluşan vazokonstriksiyon sonucu aköz hümörün oradan ültrafiltrasyonunun azalmasına ve ayrıca iridokorneal açıdaki trabeküllerin etkilenmesi sonucu drenajın artırılmasına bağlı olması olasıdır. İlk etkinin α–reseptörler, ikincisinin ise β_2–reseptörler aracılığı ile oluştuğu sanılmaktadır. Deney hayvanlarında processus ciliaris'te β_2–reseptörlerin aktivasyonunun bu yapıda aköz hümör oluşumunun epiteliyal salgılama komponentini stimüle ettiği gösterildiğinden, adrenalin'in göziçi basınç üzerindeki egemen azaltıcı etkisi yanında, maskelenmiş artırıcı etkisi de vardır. Aköz hümörün drenajında α–reseptörlerin ikincil önemde oldukları sanılmaktadır.

Adrenalin ve noradrenalin gibi vazokonstriktör ilaçlar, plazma suyunun kapillerden ekstraselüler aralığa sızmasını artırarak dolaşan plazma hacmini azaltırlar (**hipovolemi**); kanda alyuvar sayısını ve plazma protein düzeyini göreceli olarak yükseltirler. Hipovolemi, feokromositoma gibi kanda adrenalin ve noradrenalin düzeyinin uzun süren yükselmesi halinde oldukça belirgindir. Öte yandan, anafilaktik şokta gelişen **larenks ödemi, anjiyoödem** ve **bronş mukoza ödemi** adrenalin tarafından ortadan kaldırılabilir.

Deney hayvanları ve insanlarda adrenalin ve noradrenalin'in uzun süren infüzyonu, karaciğer, böbrek, damarlar ve myokardda **nekrotik odakların** oluşmasına neden olur. Bu lezyonlar feokromositomalı hastalarda da ortaya çıkabilir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Adrenalin verilmesi kanda **eozinopeniye** neden olur. Bu etki, hipofiz veya adrenal korteksinin uyarılmasına bağlı değildir; bu organları çıkarılmış deney havanlarında da oluşur. Adrenalin olasılıkla faktör V'i aktive etmek suretiyle **kanın koagülasyonunu** hızlandırır. Ayrıca **trombosit** membranındaki α_2–reseptörleri uyararak trombositlere Ca^{2+} girişini fazlalaştırır ve onların **agregasyon** yeteneğini artırır. **Mast hücrelerinin** β_2 reseptörlerini aktive ederek, bu hücrelerden antijen–antikor reaksiyonu sonucu meydana gelen histamin ve diğer otakoidlerin salıverilme-

sini inhibe eder. β–agonist ilaçlar akciğerde lökotrienlerin ve tromboksan A_2'nin salıverilmesini de inhibe ederler.

Adrenalin ve noradrenalin ön hipofizden ACTH salgılanmasını artırır; bu, kortikotrof hücrelerin direkt stimülasyonuna bağlıdır; arka hipofizden antidiüretik hormon salgılanmasını ise azaltırlar.

Kullanılışı

Adrenalin, aşağıdaki farmasötik şekillerde pazarlanmıştır: (i) 1 ml'de 0.25 mg, 0.5 mg veya 1 mg adrenalin içeren **ampuller**. (ii) 0.5 mg ve 1mg adrenalin içeren sırasıyla 0.5 ml ve 1ml sıvı ile **önceden–doldurulmuş injektörler** (acil durumlarda hemen kullanmak için çıkarılmıştır, bazı ülkelerde böcek sokmalarında **self–medikasyon** için 0.3 mg'lık **oto–injektör** şeklinde de çıkarılmıştır). (iii) Mililitrede 100 μg adrenalin içeren 10 ml'lik, atılır injektör içindeki intrakardiyak injeksiyon solüsyonu. (iv) **%0.5 ve 1'lik göz damlası.** Türkiye'de 1. ve 4. şekil dışındaki adrenalin preparatları bulunmaz. Bazı ülkelerde uzun etkili injeksiyonluk sulu süspansiyon veya sıvı yağda solüsyon şekilleri de pazarlanmıştır. İnjeksiyonluk şekiller tercihan s.k. veya i.m. injekte edilir.

Başlıca kullanılış yerleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Akut alerjik reaksiyonlar: Bronkokonstriksiyonun eşlik ettiği akut alerjik reaksiyonun başta gelen ilacı i.m. veya s.k. adrenalin injeksiyonudur. Erişkinlerde dozu 0.2–0.5 mg'dır ve 15–30 dakika ara ile, alınan yanıta göre tekrarlanabilir. Böcek sokmasına aşırı–reaksiyon gösteren hastaların yanlarında adrenalin oto–injektörü bulundurmaları tavsiye edilir. Ciltaltına injeksiyonun mümkünse, böceğin soktuğu yere yakın yapılması, alerjenin absorpsiyonunu yavaşlattığından tavsiye edilir.

Çocuklarda 0.3 mg dozunda injekte edilir; bu doz gerekirse kan basıncı, nabız sayısı ve solunum fonksiyonundaki değişmeye göre 5-15 dakika ara ile 3–4 kez yinelenebilir.

2. Anafilaktik şok, yaşamı tehdit eden anjiyoödem ve krup: Anafilaktik şok ve yaşamı tehdit eden anjioödem durumlarında i.m. adrenalin injeksiyonu ilk yapılacak işlemdir. Dozu 0.5–1 mg'dır; kan basıncı ve nabız izlenerek; düzelme olana kadar 10 dakikada bir tekrarlanır. Solüsyonun damara kaçmamasına dikkat edilmelidir. Doz 1 yaşın altında, 0.05 mg, 1 yaşındakilerde 0.1 mg, 2 yaşındakiler 0.2 mg, 3–4 yaşlarındakilerde 0.3 mg, 5 yaşındakilerde 0.4 mg ve 6–12 yaş arasındakilerde 0.5 mg'dır. Bu acil durumlarda hemen etki yapan i.v. injeksiyon düşünülebilinirse de bunun yararı, yapabileceği ciddi hipertansiyon ve kalp aritmilerinden doğan zararına göre düşüktür. Şoka eşlik eden hipotansiyon, sadece adrenalinle düzelmeyebilir; hipovolemiyi gidermek için intravenöz sıvı tedavisi uygulanabilir. Ürtikeri tedavi etmek için birlikte bir antihistaminik i.v. injeksiyonla verilebilir. İntravenöz glukokortikoid injeksiyonu; her ne kadar etkisi geç başlasa da hastanın durumunun diğer ilaçlarla tedaviye karşın daha kötüleşebilmesi nedeniyle ve özellikle hipotansiyon düzeltilemedi ise tavsiye edilir. Hastanın durumu bu tedaviye karşın kötüleşirse oksijen inhalasyonu, bronkospazma karşı i.v. aminofilin, nebülize $beta_2$-agonist uygulanması, solunum desteği ve acil trakeotomi düşünülür.

Hafif krup olgularında özgül tedavi gerekmez. Ağır olgular kortikosteroid (örneğin ağızdan 150 mikrogram/kg deksametazon) uygulandıktan sonra hasta hastaneye sevkedilir. Orada ağızdan veya injeksiyonla deksametazon dozu tekrarlanır ya da nebülizörle 2 mg budesonid inhale ettirilir. Bu da yeterli olmazsa 1 mg/ml'lik adrenalin solüsyonu (en fazla 5 mg) nebülizörle uygulanır, gerekirse 30 dakika sonra tekrarlanır.

3. Kalp durması (kardiyak arrest): Bu durumda belirli bir erişkin yaşam desteği programına göre kardiyopülmoner resüsitasyon yapılır (Kayaalp, 2005). Buna gore torasik kalp mesajı uygulanır. Mümkün olan en kısa sürede defibrillator temin edilir ve hastanın ritmine gore eğer ventriküler fibrilasyon veya nabızsız ventriküler taşikardi var ise defibrilasyon yapılır. Böylece dakikada 100 masaj, 1 kez defibrilasyon ile hastanın ritm ve nabzı dönene kadar devam edilir. En kısa zamanda ileri kardiyak yaşam desteğine başlanır ve hava yolu açılması, solunum desteği ve damar yolu açıklığının sağlanmasından sonra adrenalin 1 mg intravenöz yoldan her 3-5 dakikada bir hastanın ritm ve nabzı dönene kadar uygulanır. Asistoli veya nabızsız elektriksel aktivite ile arrest söz konusu ise defibrilasyon dışında diğer uygulamalar geçerlidir. Adrenalin verilmesi myokardiyal ve serebral kan akımını artırır, arterlerin kolapsını önler ve asistoliyi bazen giderebilir. İntravenöz injeksiyonu, 1: 10.000'lik solüsyonunu kullanarak yavaş bir şekilde toplam 1 mg (10 ml) adrenalin ile yapılır.

Adrenalin ince fibrilasyon kalıbını, daha kaba kalıba dönüştürür ve bu durumda fibrilasyon, kardiyoversiyona daha iyi yanıt verir. Asistoli halinde günümüzde atropin pek tercih edilmemekte, adrenalin uygulanmaktadır. Defibrilasyondan sonra yukarıdaki şekilde uygulanan i.v. adrenaline de yanıt vermeyen kalp durmasındaki ventrikül fibrilasyonu veya nabızsız ventrikül taşikardisine karşı 300 mg amiodaron (bkz. 41. Konu) içeren ampul içeriği %5'lik glukoz i.v. infüzyon solüsyonu ile seyreltilerek i.v. injeksiyonla uygulanır.

4. Açık–açılı glokom: Adrenalin % 0.5'lik ve % 1'lik oftalmik solüsyon şeklinde, açık–açılı glokom olgularında göziçi basıncın yükselmesini önlemek amacıyla uzun süre günde 1 veya 2 kez her seferinde bir damla göze damlatılabilir. Adrenalin bu olgularda midriyazis yapmasına karşın göziçi basıncı düşürür. İrisi koyu renkli olanlarda %2'lik solüsyon kullanmak gerekir; bunlarda adrenalin iristeki melanin tarafından daha fazla tutularak inaktive edilir. Açık –açılı glokomda adrenalin, pilokarpin gibi parasempatomimetik bir ilaçla birlikte aynı solüsyon içinde kombine şekilde uygulanabilir. Böylece daha güçlü etki elde edilir. Parasempatomimetik ilacın yaptığı akomodasyon spazmına bağlı myopinin sorun oluşturduğu genç hastalarda veya miyozis nedeniyle görmesi bozulan kataraktlı glokomlularda

adrenalin'in oftalmik solüsyonu parasempatomimetiklerinkine tercih edilir. Adrenalin akomodasyon spazmı yapmaz; fakat midriyazis oluşturur. Bu nedenle akut konjestif dar–açılı glokoma karşı, karbonik anhidraz inhibitörü ilaç tedavisi ile birlikte de kullanılabilir. Adrenalin solüsyonu oftalmolojide aynı konsantrasyonlarda midriyatik olarak da kullanılır.

5. Lokal anestezi ve diğer indikasyonlar: Adrenalin, 1: 80.000'den 1: 200.000'e kadar değişen konsantrasyonlarda lokal anestezik solüsyonlarına katılır (daha doğrusu bu solüsyonlar adrenalin katılmış olarak üretilir). Adrenalin, damarları büzerek lokal anesteziğin uygulandığı yerden absorpsiyonunu ("kaçmasını") yavaşlatır, lokal anestezi süresini uzatır ve sistemik toksik etkileri azaltır (bkz. 56. Konu).

Adrenalin hidroklorür'ün % 0.1'lik solüsyonu, burun ameliyatlarında veya bunun kanaması olgularında **nazal dekonjestan** olarak kullanılabilir. Erişkinlere 15 dakikalık süre içinde 1 ml'den fazla lokal uygulama yapılmamalıdır. Etkisi kısa sürer; vazonstriktör etkisi geçtikten sonra burun mukozasında "rebound konjestiyon" yapabilir.

Yan tesirleri, kontrindikasyonları ve etkiyi değiştiren durumlar

Adrenalin injeksiyonu tremor, halsizlik, terleme, anksiyete, korku duygusu, taşikardi, palpitasyon, ektopik atışlar, prekordiyal ağrı, başağrısı ve başdönmesine neden olur. Ciltte solukluk ve soğuma yapar.

Adrenalin'in en ciddi ve yaşamı tehdit edebilen yan tesirleri, kan basıncını yükseltmesi ve bazen ventrikül fibrilasyonuna kadar gidebilen kalp aritmileridir. Kan basıncı aşırı derecede yükselmişse konvülsiyonlara ve serebral veya subaraknoid kanamalara neden olabilir. Adrenalin ve benzeri beta–mimetik ilaçlar kalpte taşiaritmi oluşturabilirler. Aritmiler genellikle yüksek dozda ortaya çıkarlar. Hastada organik kalp hastalığı varsa veya ağır şok durumunda şokun yol açtığı ağır hipoksi ve elektrolit bozukluğu varsa, beta–mimetik ilaçların taşiaritmi yapma olasılığı artar. Uçucu hidrakarbon ve uçucu halojenli hidrokarbon inhalasyonu (genel anestezi sırasında veya zamk koklayıcılarda olduğu gibi) veya dijitalle tedavi, beta–mimetik ilaçların ve adrenal medulladan salıverilen adrenalin'in ventriküler taşiaritmi yapıcı etkinliğini artırır. Aşırı doza veya sözü edilen etkileşmelere bağlı olarak fatal ventriküler taşikardiler oluşabilir.

Adrenalin, noradrenalin ve diğer vazonstriktör alfa–mimetik ilaçların uzun süre uygulanması sonucu, **dolaşan plazma hacminde ve doku perfüzyonunda ciddi azalmalar** olur ve bunlara bağlı bir dizi bozukluk ortaya çıkabilir. Plazma hacminin azalması (hipovolemi), postkapiler damarların büzülmesi sonucu kapiller basıncının yükselmesine ve transkapiler sıvı kaybının artmasına bağlıdır. Bu olay uzun süren vazokonstriktör ilaç uygulamasına son verdikten sonra ortaya çıkan **rebound hipotansiyona** katkıda bulunur. Vazokonstriksiyon sonucu, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı düşer. İlaçtan önce varolan hipotansiyon ve ona bağlı refleks vazokonstriksyon sonucu böbrek damarları zaten büzülmüşlerse, ilacın sayılan renal etkileri daha da belirgin olur. Bu etkiler nedeniyle uzun süren kan akımı ve doku perfüzyonu azalması sonucu barsak, myokard ve karaciğerde **fokal nekroz ve kanama,** böbreklerde **akut tübüler nekroz ve el ve ayak parmaklarında gangren ve metabolik asidoz meydana gelebilir.** İlacın intravasküler trombosit agregasyonu yapması, doku perfüzyonundaki azalmayı şiddetlendirebilir. Hastada periferik damar bozuklukları varsa, perfüzyon azalmasına bağlı komplikasyonlar daha sık ortaya çıkarlar. Hastanın ağır şok halinde olması da bu komplikasyonları şiddetlendirebilir.

Adrenalin'in yaptığı aşırı kan basıncı yükselmesine karşı etkili iki antidot α–adrenerjik reseptör blokörleri (fentolamin gibi) ve nitratlardır (bkz. 40. Konu). Bu durumda antidot olarak tek başına beta–adrenerjik reseptör blokörü ilaç kullanılmamalıdır; kan basıncının daha da yükselmesine neden olur. Tehlikeli aritmiler gibi beta–mimetik yan tesirler belirginse alfa–blokör bir ilaçla birlikte beta–blokör ilaç da kullanılabilir. Fentolamin ve benzeri tipik alfa–blokör ilaçlar halen Türkiye'de pazarlanmamıştır; prazosin ve benzerlerinin ise, injeksiyonluk şekli yoktur. İnjeksiyonluk alfa–blokör ilaç müstahzarları bulunmadığı zaman (halen Türkiye'de olduğu gibi) 25 mg klorpromazin (Largactil vb.) injeksiyonu düşünülebilir.

Göze lokal uygulandığında görece sık bir şekilde reaktif konjonktiva hiperemisi, alerjik konjonktivit, blefarit ve temas dermatiti yapabilir. Afakili kimselerin yaklaşık % 30'unda makula ödemi yaptığı bildirilmiştir; böyle kimselerde mümkün olduğu kadar kullanılmamalıdır. Bazen paradoksik olarak göziçi basıncı yükseltir. Nadiren de olsa kirpik dökülmesi yapabilir.

Gerek göze ve gerekse buruna lokal uygulanan sölüsyondan absorbe edilen adrenalin ilk paragrafta belirtilen sistemik yan tesirlere neden olabilir.

Adrenalin'in başlıca **kontrindikasyonları** şunlardır: (i) Koroner kalp hastalığı (stabil angina ve akut koroner sendromları (myokard infarktusu gibi). (ii) Konjestif kalp yetmezliği. (iii) Hipertiroidizm ve hipertansiyon. Bu durumlarda kalp–damar sistemi adrenalin'in etkisine fazla duyarlıdır. (iv) Taşiaritmiler, (v) Halojenli hidrokarbon türevleri (halotan vb.) ile yapılan genel anestezi: Bu durumda adrenalin uygulandığında ventrikül fibrilasyonuna kadar giden tehlikeli aritmiler oluşabilir. (vi) Gebelerde kullanıldığında adrenalin fötusun kalbinde fonksiyonel bozukluklar yapabilir. Konjenital malformasyon insidensini hafif artırdığı bulunmuştur. Bu nedenle gebelerde adrenalin injeksiyonu genelde tavsiye edilmez. Ancak inhalasyonla alınan adrenalin aerosolunun teratojenik etkisi gösterilmemiştir. (vii) Yukarıda sayılan ve yaşlılarda görülme olasılığı fazla olan kontrindikasyonlar bulunmasa bile, ad-

renalin'in kardiyovasküler etkilerine duyarlığın genellikle artmış olması nedeniyle yaşlılarda adrenalin uygularken özellikle dikkatli olunması gerekir.

Hipertiroidizm ve esansiyel hipertansiyondan başka, diabetes mellitus (diyabetik otonomik nöropati geliştiğinde), raşitizm ve familyal disotonomia gibi hastalık hallerinde de katekolaminlere karşı **duyarlık artmış olabilir.** Diyabette ve disotonomiada nöropatiye bağlı olarak gelişen ve denervasyon aşırı-duyarlığına bağlı olan bir durum sözkonusu olabilir.

Yukarıda adrenalin için belirtilen yan tesirler ve kontrindikasyonlar, bu ilacın alfa-mimetik ve/veya **beta-mimetik etkisi** ile **ilgilidir. Bu nedenle, bu yan tesirler ve kontrindikasyonlar, bir ilacın alfa-mimetik etkisi veya beta-mimetik etkisinden birinin, diğerinin veya her ikisinin belirgin olmasına göre, diğer katekolamin ve katekolamin-olmayan ilaçlar için de kısmen veya tamamen geçerlidirler.**

Aşağıdaki **ilaçlarla tedavi sırasında katekolaminlere duyarlık artmıştır :** (i) MAO inhibitörleri, (ii) trisiklik antidepresanlar ve kokain, (iii) rezerpin, guanetidin ve benzeri adrenerjik nöron blokörleri ve (iv) glukokortikoidler. Anılan dört durumda duyarlık artması genellikle katekolamin-olmayan ilaçlar (sempatomimetik aminler) için de geçerlidir. Ancak indirekt etki yapma özelliği belirgin olan sempatomimetik aminlere karşı duyarlık ikinci ve üçüncü durumda artmış değil, azalmıştır. Beta-adrenerjik reseptör blokörlerini alan hastalarda adrenalin ve noradrenalin gibi alfa-mimetik etkili sempatomimetik ilaçların hipertansif etkilerine karşı ve digoksin veya kinidin alan kalp hastalarında adrenalinin aritmi-yapıcı etkisine karşı duyarlık artmıştır; bu tür etkileşmelerden sakınılması gerekir.

Aşağıdaki durumlarda katekolaminlere ve diğer sempatomimetik ilaçlara **karşı duyarlık azalmıştır:** (i) Metabolik veya respiratuvar asidoz, (ii) miksödem, (iii) adrenal korteks yetmezliği ve hipopitüvitarizm.

Dipivefrin: Adrenalin'in diester türevidir (dipivaliladrenalin). Yüzde 0.1'lik solüsyonu **kronik açık-açılı glokomun tedavisi** için günde 2 kez göze damlatılarak kullanılır. Gözde daha yavaş parçalandığı için, adrenalinden kitlesine göre 10 kez daha güçlüdür; onun için 10 kez daha düşük konsantrasyonda kullanılır. Daha ufak miktarda kullanılması ve konjonktiva kesesinde di-ester türevi şeklinde bulunması nedeniyle, adrenalin ile gözde sık olarak oluşan lokal dayanıksızlık reaksiyonları (reaktif hiperemi, blefarit, kaşınma ve lokalize ağrı gibi) bu ilaçla oluşmaz veya seyrek oluşur. Göz dokusu içinde hidroliz edilerek aktif adrenaline dönüşür. Adrenalinden daha seyrek ve daha hafif sistemik reaksiyona (aritmi ve kan basıncı yükselmesi gibi) neden olur.

NORADRENALİN

Adrenalin'in azot atomunda metil gurubu içermeyen N-metilsiz türevidir. Nor öneki, Almanca **nitrogen ohne radikal** (radikalsiz azot) deyimindeki sözcüklerin ilk harflerinden oluşur. İlaç olarak, noradrenalin'in, bitartrat veya hidroklorür tuzundan hazırlanan injeksiyonluk solüsyonu kullanılır.

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri adrenalininkiler ile karşılaştırmalı bir şekilde yukarıda belirtilmiştir. Aritmi yapıcı etkisi, adrenalin ve izoproterenol'a göre zayıftır. Kardiyovasküler sistem dışında farmakolojik etkinliği fazla değildir. β_2 tipi adrenerjik reseptörler üzerindeki etkinliği adrenalininkine göre çok düşüktür; bu nedenle bronkodilatör etkisi önemsiz derecededir. Metabolik etkileri ve SSS üzerindeki etkileri de adrenalininkilere oranla zayıftır. Adrenalinden farklı olarak, gebe uterusta ve doğum sırasında uterus kasılmalarını güçlendirir ve sıklaştırır.

Adrenalin gibi ağız yolundan alındığında etkisizdir. Vücutta inaktive edilmesinden 70. Konu'da söz edilmiştir.

Vazokonstriktör etkisi nedeniyle **akut hipotansiyon ve şok hallerinde i.v. infüzyon suretiyle** kullanılır. Mililitrede 2 mg oranında noradrenalin bitartrat içeren 4 ml'lik ampuller halinde bulunur. Bu tuz, ağırlığının yarısı kadar noradrenalin'e eşdeğerdir. Ampul içindeki solüsyon, 1 litre izotonik glukoz veya sodyum klorür solüsyonu içine katılır. Elde edilen solüsyonunu 1 ml'sinde baz eşdeğeri olarak 4 μg noradrenalin vardır. Bu dilüe edilmiş solüsyon genellikle 2–4 μg/dakika (0.5–1 ml/dakika) hızında infüze edilir. Diğer özelliklerine ve kullanılışı ile ilgili ayrıntılara Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde (bkz. s.1190–91 ve ileride klinik farmakoloji ile ilgili kısımda) değinilmiştir. Yan tesirleri adrenalininkilere benzer; bunlar kan basıncı yükselmesi hariç genellikle daha hafif olurlar.

Noradrenalin ve diğer alfa- mimetik vazokonstriktör ilaçların uzun süre uygulanmasının ardından ilaca son verildikten sonra kan basıncında belirgin bir **rebound düşme** olabilir. Bunun nedeni intravasküler plazma hacminin azalmış olması (hipovolemi) ve bir süre için vasküler tonusun kaybolmuş olmasıdır.

İZOPROTERENOL (İZOPRENALİN)

Beta-adrenerjik reseptörleri etkileyen en güçlü sempatomimetik ilaçtır. Belirgin vazodilatör ve brankodilatör etkisi vardır. Vazodilatör etkisi, çizgili kasların ve splanknik bölgenin damar yataklarında özellikle belirgindir; buralarda kan akımını artırır. Böbrek kan akımını normal durumda azaltır; şoklu hastalarda ise artırır. β_1 ve β_2-adrenerjik reseptörlerin her ikisini de aynı derecede güçlü aktive eder; bu nedenle etkinliği selektif değildir. Eliminasyonu yönünden noradrenalin ve adrenalin'e kalitatif olarak benzer. Kardiyovasküler etkilerinden, adrenalinle karşılaştırmalı bir şekilde yukarda söz edilmiştir. Adrenalinkilere yakın derecede metabolik ve santral etki gösterir.

Kalp bloğunun ve ağır bradikardinin kısa süreli acil tedavisinde kullanılır (bkz. 41. Konu). Kalp debisini artırması ve ayrıca bütün damar yataklarında vazodilatas-

yon yapması ve kan akımını artırması nedeniyle i.v. infüzyon suretiyle **şok tedavisi**nde kullanılabilir. Ancak halen Türkiyede pazarlanmamıştır.

İzoproterenol'un ml'de 0.2 mg izoproterenol hidroklorür içeren 1 ve 5 ml'lik ampulleri vardır; Türkiye'de pazarlanmamıştır. **Şok tedavisi**nde 1–2 mg (5–10 ml) ilaç, 500–1000 ml %5'lik glukoz solüsyonu içinde seyreltilir ve genellikle 1–4 μg/dakika hızında i.v. infüzyonla uygulanır. İnfüzyon hızı, gerektiğinde 10 μg/dakika'ya kadar çıkartılabilir. **Bradikardiye karşı** veya ikinci veya üçüncü derecede **kalp bloklarında** yukarıda belirtilen şekilde hazırlanan dilüe solüsyonu 0.2–2 μg/dakika hızında i.v. infüzyonla uygulanır. Propranolol ve diğer **beta– blokör ilaçların yaptığı akut zehirlenmelerde** de aynı şekilde kullanılabilir. Torsades de pointes türü tehlikeli ventriküler aritmiyi düzeltmek için kullanılabilir.

Yan tesirleri taşikardi, ektopik atışlar, başağrısı, baş dönmesi, tremorlar, terleme ve ciltte kızarmadır; ciddi taşiaritmilere neden olabilir. Koroner yetmezliği olan kimselerde angina nöbetine yol açabilir.

DOPAMİN

En basit yapılı katekolamindir. İlaç olarak kısıtlı sayıdaki indikasyonlarda kullanılır. Periferde bazı damar yataklarında (renal, mezenterik, koroner ve intraserebral damar yatakları gibi) bulunan DA_1* reseptörleri ve adrenerjik sinir uçlarında bulunan ve noradrenalin salıverilmesinde inhibisyona yol açan DA_2* reseptörleri etkiler. Ayrıca, dozu artırılınca adrenoseptörleri de etkiler. Bu etkisi kısmen indirekttir (adrenerjik uçlardan noradrenalin salıverilmesine bağlı). Beta-reseptörlerin esas olarak β_1 tipi üzerinde etkilidir; β_2 tipi reseptörler üzerindeki etkinliği yok denecek kadar azdır ve bronkodilatasyon yapmaz. Yüksek dozda, adrenerjik sinir uçlarından yaygın şekilde noradrenalin salıverilmesine neden olabilir; bu doz düzeyinde α reseptörleri de aktive ederek vazokonstriksiyon yapar.

En belirgin etkilerini kardiyovasküler sistemde yapar; oradaki etkileri kullanılan doz düzeyine göre değişir. Dopamin, noradrenalin gibi, sadece **i.v. infüzyonla** verilir.

İnfüzyon hızı düşükse (0.5–2 μg/kg/dakika), sadece dopaminerjik reseptörleri aktive eder ve yukarıda sayılan damar yataklarında kan akımını artırır. TPR'yi düşürür ve kalp debisinde belirgin bir artma yapmaz. Kan basıncını değiştirmez veya hafif düşme yapar. Özellikle böbrek kan akımında belirgin bir artma olur ve filtrasyon hızı artar. Diüretik ve natriüretik etki gösterir, böbreklerden su ve Na^+ itrahını artırır. Bu etkisinin böbrek kan akımı üzerindeki etkisinden bağımsız olduğu gözlemlenmiştir. Söz konusu renal etkiler de DA_1 reseptörler aracılığı ile olur. Damarların dopaminerjik reseptörleri, SSS'deki dopaminerjik reseptörlerden farklı özelliklere sahiptir. Butirofenonlar ve fenotiazinler gibi, santral dopaminerjik reseptörlerde güçlü blokaj yapan ilaçlar vasküler dopaminerjik reseptörleri zayıf bir şekilde ve kısa bir süre için bloke ederler. Metoklopramid ve bulbokapnin, vasküler dopaminerik reseptörleri güçlü bir şekilde bloke eder ve dopamin'in vazodilatör etkisini ortadan kaldırır. β_2 blokörler, antihistaminikler ve atropin, dopamin'in vazodilatör etkisini bloke edemezler.

İnfüzyon hızı artırılırsa (2–10 μg/kg/dakika), dopamin kalpteki β_1–reseptörleri aktive eder; myokardın kontraktilitesini, atış hacmini ve debiyi artırır. Kalbin atış sayısı üzerindeki etkisi belirgin değildir. Kalpteki etkisi kısmen, adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıvermesine bağlıdır. İnfüzyon hızı 10 μg/kg/dakika sınırının üstüne çıkarsa damarların α–reseptörleri etkilenmeye başlanır; yukarıda sayılanlar dışında kalan damar yataklarında gelişen vazokonstriktör etki sonucu bu yerlerde kan akımı azalır. Özellikle çizgili kasların damar yatakları bu ilacın vazokonstriktör etkisine duyarlıdır; dopamin çizgili kaslardan geçen kan akımını azaltır. İnfüzyon hızı çok yüksek olduğu takdirde bütün damar yataklarında vazokonstriksiyon oluşur; kan basıncı oldukça yükselir ve aritmiler ortaya çıkar. Dopaminin damarların dilatasyonuna yol açan β_2–reseptörler üzerine etkisi yoktur.

Düşük hızda infüze edildiğinde myokardın oksijen tüketimini artırmaz. TPR'yi ve kan basıncını yükselten dozda verildiğinde oksijen tüketiminde artma yapabilir.

Dopamin ml'de 40 mg dopamin hidroklorür içeren 5 ml'lik ampul halinde pazarlanmıştır. Bu solüsyon seyreltildikten sonra **i.v. infüzyon şeklinde,** tercihan infüzyon pompası kullanılarak, uygulanır. Seyreltme 250 veya 500 ml hacminde izotonik glukoz veya sodyum klorür solüsyonu, Ringer veya laktatlı Ringer solüsyonu ile yapılır. Yüksek pH'de dopamin çabuk parçalandığı için kalevi solüsyonlar (bikarbonatlı Ringer gibi) kullanılmamalıdır. Kullanılan solüsyon hacmine göre seyreltmeden sonraki konsantrasyon sırasıyla, 160 veya 80 mikrogram/ml olur. İnfüzyon hızı başlangıçta 5 mikrogram/kg/dakika olacak şekilde ayarlanır; daha sonra yeterli derecede doku perfüzyonuna olanak veren bir düzeye çıkartılır. İnfüzyon sırasında doku perfüzyonunun göstergesi olarak, idrar akımı, cildin rengi, kan basıncı, nabız ve arteriyel kan gazı düzeyleri izlenir.

Dopamin'in **en önemli kullanılış yerleri** akut myokard infarktusu veya kalp cerrahisi sırasında ortaya çıkan **kardiyojenik şok**un ve ayrıca **septik şok**un **tedavisi**dir; buna konunun sonunda değinilmiştir. Bu durumda i.v. infüzyonla 2–5 mikrogram/kg/dakika hızında uygulanır. Dijitale veya diüretiklere yanıt vermeyen düşük debili konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde de kullanılır (bkz. 42. Konu).

* DA_1 ve DA_2 yerine bazı kaynaklarda D_1 ve D_2 simgeleri kullanılır. Ancak D_1 ve D_2 simgeleri beyindeki dopamin reseptörleri için kullanıldığından ve periferdeki dopamin reseptörlerinin beyindeki benzerlerinin tamamiyle aynı olduğu kanıtlanmadığından DA_1 ve DA_2 simgeleri daha uygun olur.

Yan tesirleri: En önemlisi kalpte oluşturduğu taşiaritmilerdir; genellikle, yüksek dozda kullanıldığında veya myokard iskemisi, metabolik asidoz ya da hipoksemi mevcutsa ortaya çıkar. Uzun süren infüzyonu ekstremitelerde gangren oluşturabilir. Dopamin solüsyonunun infüzyon yerinden doku içine kaçması, noradrenalin için belirtildiği şekilde, cilt nekrozuna neden olur; bu durumda aynı tedavi yöntemi uygulanır. İnfüzyon sırasında hipotansiyon yapabilir; bu durum infüzyon hızını artırmak suretiyle düzeltilebilir. Bazen de hipertansiyon yapabilir. İnfüzyonun birden kesilmesi hipotansiyon oluşturur; bu nedenle infüzyon hızını giderek azaltmak suretiyle ilacın kesilmesi gerekir. Dopamin infüzyonu bulantı,kusma, başağrısı, dispne ve angina nöbetine neden olabilir.

Etkileşmeler: Dopamin, diğer katekolaminler gibi, vücutta MAO tarafından inaktive edildiği için, MAO inhibitörü ilaçlarla etkileri potansiyalize edilir. Bu ilaçlarla tedavi edilmekte olan veya kısa bir süre önce tedavi görmüş olan hastalarda kullanılmamalıdır. Fenotiazinler ve butirofenonlar ve diğer nöroleptikler dopaminerjik reseptörleri bloke ederek dopamin'in böbrek ve diğer bazı damar yatakları üzerindeki vazodilatör etkisini azaltabilirler. Bu ilaçlardan bazıları α–adrenerjik reseptörleri de bloke edebildiklerinden dopamin'in vazokonstriktör etkisini de azaltırlar. Beta-reseptör blokörleri ise bu ilacın kalp debisi üzerindeki artırıcı etkisini ortadan kaldırırlar.

DOBUTAMİN

Sentetik bir katekolamindir. Kalpteki β_1–adrenerjik reseptörleri selektif olarak etkileyerek pozitif inotrop etki yapar. Myokardın özellikle kontraktilitesini artırır; fakat sinoatriyal düğüm üzerindeki hızlandıcı etkisi ve myokard üzerindeki aritmi yapıcı etkisi güçlü değildir. Myokardda β_1–reseptörlerden başka α_1–adrenerjik reseptörlerin de bulunduğu ve dobutaminin bu reseptörleri de aktive ederek, belirgin derecede pozitif kronotrop etki oluşturmaksızın güçlü pozitif inotrop etki yaptığı ileri sürülmüştür; ancak rasemik bir karışım olan dobutaminin (+) yani dekstro izomerinin α_1–reseptör antagonisti olması, karışımın, (–) yani levo izomerine bağlı alfa–mimetik etkinliğini azaltır. α_1 reseptör aktivasyonu, myokard hücrelerinde myozin hafif zincirini fosforile etmek (MHZ kinazı aktive ederek) ve hücrede alkalinizasyon yapmak (Na^+/H^+ antiportunu aktive ederek) suretiyle myofibrillerin Ca^{2+} 'a duyarlığını artırır.

Konjestif kalp yetmezliğinin ileri döneminde myokardda beta–reseptör dansitesi azaldığında, bu ilacın alfa–reseptörler üzerinden de inotrop etki yapabilmesi etkinliğini korumasını ve tolerans oluşmamasını sağlar.

Dobutamin'in diğer bir yararlı özelliği, diğer katekolaminler gibi etkisinin kısa süreli olmasıdır; eliminasyon yarılanma ömrü 2.5 dakika kadardır. İntravenöz infüzyona son verilince etkisi kısa zamanda geçer. Bu özellik istenmiyen bir etki meydana getirdiğinde önem kazanır.

Dobutamin aşağıdaki durumlarda ortaya çıkabilen akut konjestif kalp yetmezliğine karşı inotropik destek sağlayarak kalp atış hacmini yeterli düzeyde sürdürmek ve böylece bu durumu düzeltmek için kullanılır: (i) **Kronik konjestif kalp yetmezliği** (bkz. 42. Konu), (ii) **Akut myokard infarktusu** sırasında veya **kalpteki cerrahi girişimler** sırasında ya da sonrasında (iii) **Septik şok** ve **kardiyojenik şok** ve (iv) **Çeşitli kardiyomyopatiler.** Akut myokard infarktusunda infarktus alanını genişletmez ve digoksinden daha güçlü akut pozitif inotrop etki oluşturur. Konjestif kalp yetmezliği ile ilgili akut durumlardan başka, dijitale–rezistan ilerlemiş konjestif yetmezlik olgularında aylarca intermitent (aralıklı) uygulanarak denenmiş ve bu şekilde yapılan kronik tedavide de yararlı bulunmuştur. Ayrıca diğer nedenlere bağlı **kardiyojenik şok**un ve **septik şok**un tedavisinde yararlıdır. **Hipotansif şok**ta tek başına kullanılması hipotansiyon ve taşikardiyi arttırabilir. Bu nedenle kardiyak debinin azaldığı hipotansif şok durumlarında özellikle noradrenaline ek olarak uygulanır.

Diğer farmakolojik özelliklerine dozlamına ve yan tesirlerine 11. Baskıda değinilmiştir (bkz. s. 984).

Dopeksamin: Kalp kasını β_2 adrenerjik reseptörleri aracılığı ile stimüle ederek kasılma gücünü artırır; ayrıca damarlarda β_2 ve dopaminerjik reseptörleri aktive ederek vazodilatör etki yapar, renal kan akımını artırır. Kronik kalp yetmezliğinin ağırlaşması halinde veya kalp cerrahisi sırasında ortaya çıkan akut kalp yetmezliğinde geçici olarak **inotropik ve vazodilatör destek** vermek için i.v. infüzyonla 0.5 mikrogram/kg/dakika hızında uygulanır; hız basamaklı olarak 15 dakikada bir artırılarak 6 mikrogram/kg/dakikaya kadar çıkartılabilir.

✳ II. SEMPATOMİMETİK AMİNLER (KATEKOLAMİN–OLMAYANLAR)

Bu bölümdeki sempatomimetik ilaçlar: (i) Alfa–mimetik ilaçlar, (ii) Beta–mimetik ilaçlar, (iii) SSS'ni stimüle edenler (amfetaminler ve amfetamin benzerleri) ve (iv) Diğerleri olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar.

Bunlardan en fazla kullanılanlar ilk iki grupta bulunanlardır ve bu iki gruptaki ilaçlar kullanılış yerine veya kullanılış yeri ile ilgili **temel etkilerine göre alt–gruplara ayrılırlar.** Daha önce belirtildiği gibi alfa–mimetik ilaçların az bir kısmı (fenilefrin, metoksamin, heptaminol ve lokal dekonjestanlar) ile beta–mimetik ilaçların hepsi sempatomimetik etkilerini, efektör hücrelerin adrenerjik reseptörlerini direkt olarak aktive etmek suretiyle oluştururlar. Alfa–mimetik ilaçların geri kalan büyük bölümü ile amfetaminler ve benzerleri **karma etkili sempatomimetik ilaçlardır;** adrenerjik reseptörleri kısmen direkt olarak etkilerler ve aynı zamanda adrenerjik sinir ucuna girerek oradan salıverdikleri endojen noradrenalin aracılığı ile ad-

renerjik reseptörleri indirekt şekilde aktive ederler (bkz. s.x1105). Tiramin ve ilaç olarak kullanılmayan β– fenileti-lamin maddesi sempatomimetik etkisini sadece indirekt mekanizmayla oluşturan az sayıdaki maddelerin örneğidir-ler. Bu ilaçlar tarafından salıverilen noradrenalin adrener-jik sinir ucunda sitoplazma içindeki MAO'nun etkisine açık olduğundan indirekt etkili sempatomimetik ilaçların etkisi; MAO inhibitörleri tarafından potansiyalize edilir. MAO, sitoplazmaya giren sempatomimetik ilacın kendisi-ni de parçalar.

İlaç olarak verilip dolaşıma giren sempatomimetik aminlerin vücuttaki inaktivasyonunda **karaciğer ve diğer yerlerdeki MAO** tarafından yıkılma önemli rol oynar. Ba-zıları MAO'ya az veya çok dayanıklıdırlar. Fenil halkaları katekol şeklinde olmadığından, **KOMT enzimi**ne genel-likle dayanıklıdırlar; şöyle ki bazılarının fenil halkasında, hiç hidroksil grubu bulunmaz, bazılarında bir tane bulunur ve diğer bir kısmında iki hidroksil bulunur ama 3 ve 4 nu-maralı karbonlar üzerinde değildir ya da zaten metillenmiş durumdadır (bkz. Şekil 73.1). Fenil halkasında hidroksil bulunmayanlar (amfetamin, metamfetamin, efedrin ve fe-nilpropanolamin gibi) fazla lipofiliktir, SSS'ne girer ve santral stimülan etki gösterirler.

Amin azotu üzerindeki radikalin büyüklüğü, α– veya β– reseptörlere selektiflik derecesini etkiler. Etil zinciri üzerindeki radikalin türü (genellikle hidroksil veya metil) ve yeri, MAO'a dayanıklılık veya duyarlığı, reseptörler üzerindeki etkinlik derecesini ve kısıtlı ölçüde olmak üze-re lipofilikliği (santral stimülan etkinliği) belirler. Değini-len noktalarla ilgili yapı özelliğinin ilaçlar arasında fazla değişmesi nedeniyle, sempatomimetik aminlerin **farma-kokinetik profili** geniş değişkenlik gösterir. Genel kural olarak bunlar **ağız yolundan alınmaya elverişli olan, vü-cutta katekolaminler gibi hızlı yıkılmayan ve daha uzun etkili** olan ilaçlardır. Yapı–etki ve yapı–inaktivasyon ilişkilerine Kitabın 2. Baskısının 3. Cildinde ayrıntılı ola-rak değinilmiştir.

1. ALFA–MİMETİK İLAÇLAR

Bu gruptaki ilaçların bir kısmı saf alfa–mimetik etkin-lik gösterirler. Geri kalanların beta–mimetik etkinliği de vardır, fakat egemen olan etkinlikleri genellikle alfa–mi-metik olandır; bu tür karma etkinlik gösterenlerin kan ba-sıncını yükseltmelerinde (vazopresör etkide), vazokonst-riksiyona (α–mimetik etkiye) bağlı total periferik damar rezistansı artması yanında, kalp debisinin artması (be-ta–mimetik etki) de rol oynar. Saf alfa–mimetik etkinlik gösterenler direkt etkili olanlardır.

a) Antihipotansif olarak kullanılanlar

Etkilerinin niteliği bakımından adrenaline ya da no-radrenaline benzeyen ilaçlardır. Etki süreleri bu katekola-minlerinkine oranla çok uzundur. Ağız yolundan veya pa-renteral uygulanırlar. Presör etkileri i.v. verilişte genellikle yarım saat kadar, i.m. veya s.k. verilişte 1–1.5 saat kadar sürer.

Efedrin: Çin'de en az iki bin yıldan beri halk ilacı ola-rak kullanılan Ephedra türü bir bitkiden ilk olarak 1920'lerde elde edilmiş olan bir alkaloiddir. Daha sonra sentezle yapılmaya başlanmıştır. Periferik etkinliğinin ni-teliği bakımından **adrenaline benzer;** ancak gravimetrik etki gücü adrenaline göre düşüktür; fakat etki süresi daha uzundur. Esas itibariyle adrenerjik sinir uçlarından norad-renalin salıvererek **indirekt etki** yapar. Sempatomimetik etkisi, dozlar tekrarlanırsa giderek azalır (taşifilaksi). Kalp üzerindeki stimülan etkisi nedeniyle kalp debisini artırarak ve ayrıca damar yataklarının çoğunda vazokonstriksiyon yaparak diyastolik ve özellikle sistolik kan basıncını yük-seltir. Koroner, çizgili kas ve serebral damar yataklarında kan akımını artırır. Kalp atış hızında yaptığı yükselme, bastırıcı refleks etki nedeniyle pek belirgin değildir. SSS'ni stimüle eder. Bronkodilatör etkisi vardır; ancak astma tedavisinde kullanılan $beta_2$ agonisti ilaçlarınkine göre zayıftır.

Spinal anesteziye veya epidural anesteziye bağlı **hipo-tansiyonun düzeltilmesi** için ml'de 3 mg ilaç içeren sey-reltilmiş solüsyonu yavaş i.v. injeksiyonla 9 mg'a kadar verilir, gerekirse 3–4 dakikada bir tekrarlanır. (maksimum 30 mg.). **Nazal dekonjestan** olarak sprey veya burun dam-lası şeklinde %0.5'lik (bebeklerde ve küçük çocuklarda % 0.25'lik) solüsyonu kullanılır. **Enurezis nokturna**yı önle-mek için gece yatarken ağızdan 15–60 mg dozunda verile-bilir. Akut bronşit olgularında kullanılan antitusif majistral formülasyonlara katılabilir. Diğer özelliklerinden ve yan tesirlerinden 52. Konuda söz edilmiştir. İlaç olarak sülfat veya hidroklorür tuzu kullanılır. Psikomotor stimülan etki-si nedeniyle keyif verici olarak kötüye kullanılabilir; ayrı-ca kaçak olarak metamfetamin yapımında prekürsör olarak kullanılır. Bu son durum nedeniyle, prekürsör maddelerin uluslararası kontrolu ile ilgili 1988 tarihli Birleşmiş Millet-ler Sözleşmesi kapsamına sokulmuştur.

Fenilefrin: Benzen halkasında 4–OH grubunun bu-lunmaması dışında yapıca adrenaline benzer. Farmakolojik etki kalıbı yönünden ise **noradrenalin'e benzer.** α_1–adre-nerjik reseptörleri direkt olarak güçlü bir şekilde etkiler.

Vazokonstriktör etkisi nedeniyle TPR'yi belirgin şe-kilde artırarak kan basıncını yükseltir. Kalp üzerinde belir-gin derecede stimülan etki yapmaz, kalp debisini hafif azaltır. Kan basıncı yükselmesine bağlı refleks etkisiyle kalpte bradikardi yapar; bu etkisi atropin vermekle önlene-bilir. Yüksek dozlarda bile kalpte nadiren aritmi yapar. Ko-roner kan akımını artırır; diğer damar yataklarında ise kan akımını azaltır.

Ağız yolundan alındığında absorpsiyonu düşük ve de-ğişken bir oranda olur; barsak mukozası ve karaciğerde sülfat konjügasyonu suretiyle önemli ölçüde inaktive edi-lir. Ağızdan alındığında böylece belirgin bir derecede ilk

geçişte (presistemik) eliminasyona uğrar. Ağızdan kullanılması tavsiye edilmez. Eliminasyonu yavaş olduğu için etkisi görece uzun sürer; bu süre, i.v. verildiğinde yaklaşık 20 dakika, s.k. verildiğinde ise 1 saat kadardır.

Hipotansif durumlarda kan basıncını yükseltmek için yavaş i.v. injeksiyonla 0.1–0.5 mg verilir; gerekirse en az 15 dakika sonra tekrarlanır. Subkütan ya da i.m. olarak 2–5 mg dozunda kullanılır; gerekirse tekrarlanır. İntravenöz infüzyonla başlangıçta 180 mikrogram/dakikaya kadar artırılabilen bir hızda uygulanır; alınan yanıta göre hız 30–60 mikrogram/dakikaya indirilir. Hidroklorür veya dimetinden maleat (antihistaminik) tuzu şeklinde burun dekonjestanı veya midriyatik olarak lokal uygulanmak suretiyle de kullanılabilir.

Metaraminol: Etki kalıbı bakımından adrenalin'den ziyade **noradrenaline benzer.** Sempatomimetik etkisi, önemli derecede direkttir. Kan basıncını yükseltmesi damar yataklarında vazokonstriksiyon yapmasına ve böylece TPR'yi yükseltmesine bağlıdır. Myokardın kontraktilitesini artırır ve kalbin atış hacmini yükseltir; fakat kalp debisinde artma yapmaz, bazen hafif azaltabilir. Refleks bradikardi oluşturur; atropinden sonra bradikardi oluşturmaz ve kalp debisinde artma yapar. Pülmoner kan basıncını yükseltir.

Acil durumlarda 0.5–5 mg dozunda i.v. injeksiyon suretiyle uygulanabilir. İlaç olarak tartrat tuzu kullanılır, bunun 9.5 mg'ı 5 mg baz metaraminol'a eşdeğerdir. Müstahzarlarında doz, baz üzerinden belirtilmiştir.

Metaraminol akut hipotansif durumlarda, özellikle myokard infarktusuna bağlı hipotansiyonda i.v. infüzyonla uygulanır. Bunun için 15–100 mg ilaç 500 ml fizyolojik salinde veya %5'lik glukoz solüsyonunda seyreltilir; infüzyon hızı yanıta göre ayarlanır. Metaraminol i.v. injeksiyonunun, ailesel Akdeniz ateşinde (FMF) nöbet oluşturduğu ve teşhis testi için kullanılabileceği bildirilmiştir.

Metoksamin: Tamamiyle direkt sempatomimetik etkinlik gösteren selektif bir α–agonist ilaçtır; adrenerjik sinir ucuna girmez. SSS'ni etkilemez. Etki kalıbı yönünden **fenilefrin'e çok benzer;** bu nedenle farmakolojik özelliğinden fazla söz edilmiyecektir. Daha uzun etkilidir. Atropinlenmiş kimselerde de refleks bradikardi yapar. Ventrikül kasının aksiyon potansiyelinin süresini ve refrakter periyodunu,diğer sempatomimetik ilaçların aksine, uzatır ve A–V iletimi yavaşlatır. Bu etkilerin ilacın zayıf β_1–reseptör blokörü etki yapmasına bağlı olması olasıdır. İnsanda pilomotor kasları kasarak hindi derisi görünümü oluşturur; miksiyon isteği uyandırabilir.

Fenilefrin'e göre etki süresi daha uzundur; doku içine injekte edildiğinde presör etkisi 60–90 dak kadar sürer. Hipotansif durumlarda veya paroksismal supraventriküler taşikardide 5–20 mg i.m. veya 5–10 mg yavaş i.v. injeksiyonla kullanılır. Spinal anestezi sırasında sık olarak ve genel anestezi sırasında bazen ortaya çıkan hipotansiyonun tedavisi için, SSS'i stimülasyonu yapmaması ve anesteziklerin aritmojenik etkilerini artırmaması nedeniyle, tercih edilir. 1980 yılında A.B.D.'de tüketim hacminin yeterli bulunmaması nedeniyle üretici firma tarafından pazarlanmasına son verilmiş ve anestezistlerden gelen ısrarlı istem üzerine yeniden pazarlanmıştır.

Diğer ilaçlar: Vazokonstriktör özelliği nedeniyle kullanılan ilaçlar etilefrin, norfenefrin, etilnoradrenalin, hidroksiamfetamin, oksedrin, korbadrin (α–metilnoradrenalin), oktopamin ve heptaminol hidroklorürdür. Bunlara Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde kısaca değinilmiştir (bkz. s. 2248–50),

b) Dekonjestan olarak kullanılanlar

Burun mukozasındaki damarları büzmek suretiyle, mukozada konjestiyona bağlı şişkinliği gideren ilaçlardır. Böylece burun tıkanıklığını gidererek hava geçişini sağlarlar; sinusların deliği kapanmışsa onu açıp drenaja ve sinusların havalanmasına da olanak verirler. Orta kulak iltihabında tıkanmış Eustachi borusunu açmak amacıyla antibakteriyel tedaviye yardımcı olarak ve seröz otit tedavisinde tek ilaç olarak kullanılırlar.

Nazal dekonjestanlar burun ile ilgili olarak, nezle ve diğer solunum yolu infeksiyonlarına eşlik eden akut rinitte, saman nezlesi (mevsime bağlı alerjik rinit, polinozis), perenial rinit (mevsimle ilişkisi olmayan alerjik rinit), sinuzit ve diğer rinit şekillerinde kullanılırlar. Bu ilaçlarla birlikte, aynı müstahzar içinde veya ayrı olarak, antihistaminik ilaç uygulanmasına genellikle gerek yoktur. Saman nezlesi dışında antihistaminiklerin rinit tedavisinde yeri yoktur.

Dekonjestan olarak kullanılan ilaçlar, lokal kullanılan dekonjestanlar ve sistemik (oral) kullanılan dekonjestanlar diye iki gruba ayrılırlar. Efedrin ve fenilefrin dekonjestan olarak hem lokal ve hem de sistemik kullanılabilir.

(i) Lokal Dekonjestanlar:

Burun mukozasına veya konjonktivaya lokal olarak uygulanırlar. Bazıları lokal anestezik solüsyonlarına da katılır. Lokal dekonjestanlar genellikle saf alfa–mimetik etkinlik gösterirler ve çoğu, direkt etkili ilaçlardır. Kimyasal yapılarına göre ikiye ayrılırlar.

İmidazolin türevleri: Yapıca ve etkileri yönünden, antihipertansif olarak kullanılan bir ilaç olan klonidin'e (bkz. 38. Konu) benzerler. Sadece α–reseptörleri ve özellikle bunların α_2 alt–tipini etkilerler. Elektriksel olarak stimüle edilen adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini azaltırlar. Beta–reseptörler üzerinde etki göstermezler. Bunlar **nafazolin** (2–naftilmetilimidazolin, Pivanol), **tetrahidrazolin** (Tyzine), **ksilometazolin** (Otrivin), **oksimetazolin** (İliadin) ve **indanozolin** (Farial)'dir. Lokal etkisi en uzun olan ksilometazolin'in yaptığı lokal vazokonstiriksiyon 8–10 saat kadar sürer.

Alifatik aminler: İndirekt sempatomimetik etkinlik gösterirler; bazılarında sikloheksan veya siklopentan halkası bulunur. Moleküllerinin alifatik zincir kısmında genellikle 7–8 karbon içerirler. SSS'ni stimüle etmezler. Bu grupta **siklopentamin** (Clopane), **tuaminoheptan** (Tuamine), **metilheksamin** (Forthane) ve **propilheksedrin** (Benzedrex) bulunur. Son üç ilaç baz şeklinde iken uçucu sıvıdır ve inhalatör içinden koklanmak suretiyle kullanılır. Alifatik sempatomimetik aminlerden **izometepten** (Octin) nazal dekonjestan olarak kullanılmaz, antispazmodik, midriyatik, bronkodilatör ve antimigren ilaç olarak kullanılır. Buna benzeyen diğer bir alifatik sempatomimetik olan **metil–oktenilamin** (Octinum) antispazmodik olarak bir zamanlar kullanılmıştır.

Lokal uygulama için **aşağıdaki farmasötik şekiller kullanılır:** (i) burun damlası, (ii) burun spreyi, (iii) inhalatör içinde buhar. Burun damlasının burun boşluğuna iyice yayılmasını sağlamak ve boğaza geçip yutulmasını önlemek için belirli bir tekniğe göre kullanılmalıdırlar. Şöyle ki: hasta ayakta veya oturur durumda iken baş olabildiğince arkaya eğilmiş şekilde (hiperekstansiyon) damlatma yapmak ve sonra birkaç saniye baş ve gövde yere paralel gelecek şekilde öne eğilmek gerekir. Eğer damlanın Eustachi borusu deliğine ulaşması hedef alınıyorsa yatan hastada baş, vücut hizasında ve 15° istenen tarafa dönmüş bir şekilde damlatma yapılması tavsiye edilir. Sprey uygulanması ayakta veya oturur durumda iken yapılır; spreyle ilacı, damlatmaya göre, daha geniş bir alana yaymak mümkündür. Ancak ilk spreyde burun tıkanık ise burun boşluğuna fazla ilaç girmez ; bu nedenle 3–5 dakika bekleyip burun açıldıktan sonra hastaya sümkürmesi ve sonra ikinci bir püskürtme yapması tavsiye edilir. Spreyle uygulama, daha fazla doz hatasına neden olduğundan, bebeklerde ve küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Damla veya sprey şeklinde kullanılan ilaçların nazal solüsyonlarının konsantrasyonları Tablo 73.4'te gösterilmiştir. Lokal uygulanan dekonjestanlar burun mukozasında **lokal** ve ayrıca absorpsiyona bağlı olarak **sistemik yan tesir** yaparlar: (i) Lokal yan tesirler: Burun mukozasında, ilaç uygulandıktan sonra iğnelenme, yanma ve kuruma yaparlar. Mukozada büzülme geçtikten sonra **"rebound" konjestiyon** oluşur. Devamlı kullanılmaları burun mukozasında kronik şişmeye ve mevsimle ilişkisi olmayan alerjik rinittekine benzeyen iltihabi duruma neden olur. Bu nedenle sürekli lokal dekonjestan uygulamaya 5 günden daha uzun devam edilmemelidir ve daha uzun sürekli uygulama gerekirse oral dekonjestanlara geçilmelidir (ii) Sistemik yan tesirler: Aşırı dozda ilaç uygulandığında görülür. Özellikle bebekler ve çocuklarda ortaya çıkar. Başlıca belirtiler palpitasyon, taşikardi, solukluk, sinirlilik, bulantı, baş dönmesi ve bazen ruhsal eksitasyondur. İmidazolin türevi dekonjestanlar, klonidin–benzeri etkileri nedeniyle (bkz. 38. Konu) bradikardi, uyuşukluk, uyuklama, aritmi, hipotansiyon ve aşırı dozda komaya neden olabilirler. Diğerleri geçici kan basıncı yükselmesi yapabilirler.

Nazal dekonjestan solüsyonları, burundaki bakterilerle çabuk kontamine olduklarından hastalık geçtikten sonra ileride tekrar kullanılmak üzere solüsyon şişesi saklanmamalıdırlar.

Hipertiroidizm, hipertansiyon, diyabet, koroner hastalığı olan veya trisiklik antidepresan ilaç alan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdırlar. MAO inhibitörü ilaç alanlarda kullanılmamalıdırlar.

Klonidin: $Alfa_2$-adrenerjik reseptörlerin oldukça selektif agonistidir. Lokal uygulandığında vazokonstriksiyon yapar. Bir zamanlar nazal dekonjestan olarak burun solüsyonu şeklinde kullanılmıştır. Sistemik olarak uygulandığında yaptığı antihipertansif etkisine 38. Konuda değinilmiştir. Yüzde 0.125–0.5'lik solüsyonu açık–açılı glokom tedavisinde kullanılır. Aköz hümör oluşumunu azaltarak ve drenajını artırarak göziçi basıncı düşürür. Gözden absorpsiyonu sonucu kan basıncında doza–bağımlı bir düşme yapar.

(ii) Sistemik dekonjestanlar:

Ağız yolundan verilerek sistemik dekonjestan etki oluşturmak için sıklıkla kullanılan iki ilaç psödoefedrin ve fenilpropanolamin'dir. Efedrin, fenilefrin ve metoksamin de bu amaçla kullanılabilir.

Oral uygulama, lokal uygulamaya göre daha geç başlayan ve lokal düzeyde daha zayıf olan bir vazokonstriksiyona neden olur. Oral uygulamanın **üstünlükleri** ise şunlardır: (i) Burun–boğaz mukozasının her tarafında (sinusların içi dahil) yaygın bir dekonjestiyon yapar. (ii) Dekonjestiyon daha uzun sürer; lokal uygulamada ilaç burun sal-

TABLO 73.4
Nazal dekonjestanlar ve solüsyonlarının konsantrasyonu[1]

İlaç	Konsantrasyon (%)	İlaç	Konsantrasyon (%)
		İndanazolin (Farial)	0.118
Nafazolin (Pivanol, Pervil)	0.05[2] ve 0.1	Fenilefrin (Vibrocil)	1[2]–3
Tetrahidrozolin (Tyzine)	0.05[2] ve 0.1	Efedrin	0.5
Ksilometazolin (Otrivin)	0.05[2] ve 0.1	Metoksamin	0.5
Oksimetazolin (İliadin)[2]	0.5[2] –0.05	Mefentermin	0.125[2], 0.25 ve 0.5

1. İlaçlar genellikle hidroklorür şeklindedir. Bazılarının hem burun damlası ve hem de burun spreyi vardır.
2. Pediatrik kullanılış için.

gısı veya burun akıntısı içinde ve mukosiliyer transportla dışarı atılır, etki genellikle kısa sürer. (iii) Uzun süreli kullanılış halinde burun mukozasında devamlı tahrişe bağlı kronik şişme, lokal uygulama durumuna oranla daha az olur. Öte yandan oral uygulama halinde, sempatomimetik ilaçların sistemik yan tesirleri daha sık ve daha güçlü olarak ortaya çıkarlar.

Psödoefedrin hidroklorür: Efedrin'in stereoizomeridir; efedrin gibi Ephedra türü bitkilerde doğal olarak bulunur. İlaç olarak, sentetik üretilen rasemik ve dekstro şekilleri kullanılır. Efedrin gibi hem direkt ve hem de indirekt sempatomimetik etkinlik gösterir.

Mide–barsak kanalından çabuk ve tam olarak absorbe edilir. MAO enzimine rezistandır; fakat sinir ucundan salıverdiği noradrenalin'in etkinliği MAO tarafından kısmen azaltıldığı için, indirekt etkili diğer sempatomimetikler gibi; MAO inhibitörü ilaç almakta olanlarda veya son 15 gün içinde almış olanlarda kontrindikedir. Ağızdan alındıktan 1–3 saat sonra plazmada doruk konsantrasyona erişir. Karaciğerde az bir kısmı, N–demetilasyonla norpsödoefedrin (katin)'e dönüştürülür. Büyük kısmı değişmeksizin böbreklerden idrarla atılır. Sütte, plazmadakinden daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Eliminasyon yarılanma ömrü 5–8 saattir.

Alfa–mimetik etki gücü, efedrininkine yakın derecededir. Hem β_1, hem de β_2 reseptörleri aktive eder ve beta–mimetik etki gücü efedrininkinin yarısından daha düşüktür. Hipertansif yan tesiri daha hafiftir. SSS üzerindeki stimülan etkisi de efedrininkinden düşüktür.

Tek başına veya öksürük şurupları içinde, burun mukozasında ve solunum yollarının diğer kısımlarında dekonjestiyon yapmak için ağızdan 60 mg dozunda 6 saatte bir verilir. Alınan yanıt yetersizse aralık 4 saate indirilebilir. 6–12 yaşındaki çocuklarda 30 mg, 2–5 yaşındakilerde 15 mg dozunda yukarıdaki aralıklarla verilir. 2 yaşından küçüklere genellikle tavsiye edilmez. Bronkodilatör etkinliği zayıf olmakla beraber, bronşiyal ödemi azalttığından bu amaçla da kullanılabilir.

Sistemik dekonjestanların kullanıldığı indikasyonlardan başka, mesanenin **strese bağlı idrar tutamama/inkontinens** (stress incontinence) durumunda (ilave bilgi için bkz. 72. Konu) kullanılır. Bu durumda, intraabdominal basınç artmasına (öksürük, ekzersiz vb. gibi) ve nörojenik ya da nörojenik-olmayan mesane internal sfinkteri bozukluğuna bağlı olarak istek–dışı idrar kaçırma olur. Psödoefedrin alfa–mimetik etkisiyle sfinkterin tonusunu artırır. Bu indikasyonda fenilpropanolamin de kullanılabilir.

Ağız kuruluğu, anoreksi, uykusuzluk, anksiyete, tremorlar, huzursuzluk ve palpitasyon gibi yan tesirlere neden olabilir. Başta hipertansiyon olmak üzere kalp–damar hastalığı olanlarda, hipertiroidizm, diabet ve prostat hipertrofisi ve emziren kadınlarda kontrindikedir.

Fenilpropanolamin (rasemik norefedrin) hidroklorür: Oral nazal dekonjestan olarak en sık kullanılan vazokonstriktör ilaçlardan biridir. Etki kalıbı **efedrininkine benzer**, aralarındaki tek önemli fark fenilpropanolamin'in SSS'ni efedrine oranla daha az stimüle etmesi ve beta–reseptörler üzerindeki etkinliğinin daha zayıf olmasıdır. Vazokonstriktör etki gücü efedrininkine yaklaşık olarak eşittir. Tek başına veya kafein ile birlikte (kombine tablet veya kapsül şeklinde) iştah kesici olarak da kullanılır; fakat iştah kesici etkisi, amfetamin bileşiklerine oranla oldukça zayıftır. Görece yüksek dozda fenilpropanolamin içeren ve akut hipertansiyon yapabilen bu tür müstahzarlar bazı ülkelerde yasaklanmıştır. Hemorajik inme riskini artırabilir; ancak aradaki ilişki zayıftır. Mide–barsak kanalından tam olarak absorbe edilir. Kafein ile birlikte alındığında hipertansif etkinliği artar; insan deneklerde 75 mg'lık rötar tabletinin tek başına kan basıncını artırmadığı halde 400 mg kafein ile birlikte verildiğinde kan basıncını yükselttiği bulunmuştur. Hipertansiyonlularda da kan basıncını yükseltme eğilimi artar. Fenilpropanolamin preparatları bazı ülkelerde reçetesiz (OTC) satılır; özellikle kafein ile kombine preparatları reçetesiz satılmamalıdır.

Nazal dekonjestan olarak 6–8 saatte bir 25 mg dozunda ağızdan uygulanır; günlük doz 100 mg' aşmamalıdır. 8–12 yaş arasındaki çocuklarda günde 3 kez 20–25 mg verilir. 8 yaşından küçük çocuklarda tavsiye edilmez.

Yukarıda belirtilen dozun iki katını (50 mg) günde 3 kez vermek suretiyle 400 denek üzerinde 12 hafta süre ile yapılan bir incelemede (Noble, 1982) hipertansif yan tesir % 0.5 oranında görülmüştür. Terapötik indeksi düşük olduğundan, aşırı dozda alındığında akut hipertansiyon insidensi artar ve ayrıca aritmilere neden olur. Hipertansif ensefalopati, intraserebral kanama ve buna bağlı ölüm bildirilmiştir. Olasılıkla böbrek iskemisine bağlı olarak seyrek de olsa akut böbrek yetmezliği yapabilir. Diyabet, glokom ve prostat hipertrofisini kötüleştirebilir. Bu ilaçla birlikte kafeinli içeceklerin fazla alınmaması tavsiye edilir. Diğer yan tesirleri, efedrin ve psödoefedrininkiler gibidir.

Fenilpropanolamin, kafein ve efedrin içeren "sokak" müstahzarları, bazı ülkelerde amfetamin yerine kötüye kullanılır; bunların kullanılması sonucu myokard zedelenmesi bildirilmiştir.

2. BETA–MİMETİK İLAÇLAR

Beta–adrenerjik reseptörleri direkt olarak etkileyen selektif ilaçlardır; alfa–mimetik etkileri yoktur veya önemsiz derecededir. Birçoğu bronş, damar, uterus ve diğer yapılarda bulunan ve gevşemeye neden olan β_2–reseptörleri oldukça selektif bir şekilde etkilerler. Kalpteki β–reseptörler üzerindeki etkinlikleri görece zayıftır. Son zamanlarda kalbin β_1–reseptörlerine selektif agonist ilaçların da geliştirilmesi için çalışılmaktadır. Klinik kullanışa temel oluşturan **ana etkilerine göre 4 alt–gruba ayrılırlar** (Tablo 73.1):

a) Bronkodilatör olarak kullanılanlar, b) Vazodilatör olarak kullanılanlar, c) Uterus gevşetici (tokolitik) olarak kullanılanlar ve d) Myokard stimülanı olarak kullanılmakta veya denenmekte olanlar (kardiyoselektif stimülanlar). Bazıları birden fazla alt–gruba girebilirler (salbutamol, terbutalin, fenoterol gibi).

Bronkodilatör olarak kullanılanlara 52. Konuda değinilmiştir. Burada daha önce söz edilmeyen ve uterus gevşetici (tokolitik) olarak kullanılan ritodrin hidroklorür'e değinilecektir.

Ritodrin hidroklorür: Uterus düz kasındaki β_2–reseptörleri görece selektif bir şekilde aktive ederek uterusu gevşetir. Fetusun doğduktan sonra yaşayabileceği bir olgunluk düzeyine gelmesinden önce başlayan **erken (prematür) doğum eylemini** durdurmak ve gebeliği miyadına kadar sürdürmek için kullanılır. Bu işleme **tokolizis** ve bu amaçla kullanılan ilaçlara **tokolitik ilaçlar** adı verilir. Ritodrin, tokolitik olarak kullanılan diğer ilaçlar olan alkol ve magnezyum sülfat infüzyonuna ve prostaglandin sentez inhibitörlerine genellikle tercih edilmektedir.

Ağızdan alındığında karaciğerde önemli ölçüde ilk–geçişte eliminasyon olayına maruz kaldığı için oral biyoyararlanımı düşüktür. Tokolitik olarak prematür doğum eylemini durdurmak için i.v. infüzyon ile başlangıçta, 50 mikrogram/dakika hızında ve daha sonra hastanın yanıtına göre hızı 150–350 mikrogram/dakikaya çıkarmak suretiyle uygulanır. İnfüzyon, uterus kontraksiyonları durduktan sonra 12–48 saat daha sürmelidir. İnfüzyon, yapılamayan durumlarda 3–8 saatte bir 10 mg dozunda i.m. injekte edilebilir. Uygulama sırasında gebenin nabız sayının 140'ın üstüne çıkmamasına dikkat edilmelidir. Parenteral uygulamanın kesilmesinin ardından, önce 2 saatte bir 10 mg ve daha sonra 4–6 saatte bir 10–20 mg dozunda ağızdan verilerek ilaç etkisi sürdürülür.

Esas olarak bronkodilatör olarak kullanılan terbutalin ve salbutamol (albuterol) da tokolitik olarak kullanılabilir.

3. AMFETAMİNLER

Amfetaminler denilince amfetamin (rasemik), dekstroamfetamin (deksamfetamin), metamfetamin ve hidroksiamfetamin anlaşılır; sonuncu ilaç tipik bir amfetamin olmadığından ve sadece sempatomimetik etkinlik gösterdiğinden alfa–mimetik ilaçlar grubuna konulmuştur. Amfetamin–benzeri ilaçların sayısı oldukça fazladır. Amfetaminlerin (hidroksiamfetamin hariç) hepsi ve amfetamin–benzeri ilaçların bir kısmı kötüye kullanılma ve bağımlılık oluşturma potansiyelleri nedeniyle uluslararası ve ulusal kontrole tabi ilaçlardır. İndirekt nitelikli sempatomimetik etkileri yanında SSS'de psikomotor stimülan ve iştah kesici etki gösterirler. Santral etkilerine 67. Konuda değinilmiştir. **Hidroksiamfetamin** sadece sempatomimetik (periferik) etki gösterir, kan-beyin engelini geçemediğinden belirgin bir psikostimülan etki göstermez.

4. DİĞERLERİ

Bu grupta **tiramin** ve β– **feniletilamin** bulunur; ancak, tiramin'in ilaç olarak değeri kısıtlıdır; diğeri ise ilaç olarak kullanılmaz. Bu iki maddenin ortak özellikleri sempatomimetik etkilerini sadece indirekt olarak yani adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıvermek suretiyle yapmalarıdır. Tiramin'in farmakolojik özelliklerine ve kullanılışına kitabın 5. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2298).

Sempatomimetik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Sempatomimetik ilaçların kullanılış yerleri aşağıda kullanılışa esas olan temel etkilerine göre gruplandırılmıştır. Ancak, şok tedavisinde çok yönlü (vazokonstriktör veya vazodilatör ve/veya kalp stimüle edici) etkileri nedeniyle kullanılırlar.

1. Vazokonstriktör etkileri için kullanıldıkları durumlar

Genel anestezi, spinal anestezi, antihipertansif ilaçların ve gangliyon blokörlerinin aşırı dozda alınması durumlarında ve SSS'ni deprese eden ilaçlarla zehirlenmelerde gelişen hipotansiyonda metoksamin, fenilefrin, metaraminol, mefentermin, efedrin, hidroksiamfetamin, etilefrin vb. gibi ilaçlar i.m. veya i.v. olarak uygulanabilirler. Bu durumlarda i.v. infüzyonla noradrenalin de uygulanabilir; ancak uygulamadaki zorluğu nedeniyle tercih edilmez. Yukarıda sayılan sempatomimetik aminler bazı nörolojik hastalıklara eşlik eden hipotansiyon durumlarında da parenteral veya ağız yolundan kullanılırlar. Noradrenalin veya adrenalin ile uzun süren i.v. infüzyona son verdikten sonra belirgin bir hipotansiyon gelişebilir. Buna **infüzyon–sonrası hipotansiyon** denir. Nedeni iyice bilinmemektedir. Tedavisi için, indirekt etkili sempatomimetik ilaçlar kullanılır.

Akut hemoraji halinde tedavi kan vermek suretiyle yapılır. Bunu yapana kadar geçecek süre içinde plazma hacmini genişleten ilaç solüsyonlarının i.v. infüzyonuyla (bkz. 47. Konu) ve gerekirse sempatomimetik aminlerin injeksiyonu veya i.v. noradrenalin infüzyonuyla kan basıncının fazla düşmesi önlenir.

Nazal dekonjestan olarak kullanılmaları: Bundan daha önce söz edilmiştir.

Lokal anestezik solüsyonlarına katılması : Lokal anesteziklerin vazodilatör etkilerini antagonize etmek ve injeksiyon yerinden absorpsiyon hızını azaltmak için adrenalin, noradrenalin, norefedrin, fenilefrin ve metoksamin gibi ilaçlar çok düşük konsantrasyonlarda lokal anestezik ilaç solüsyonlarına katılır (bkz. 56. Konu).

Yüzeyel kanamalar: Cerrahi girişimler esnasında veya yaralanma sonucu cilt ve mukozalarda meydana gelen yüzeyel sızıntı şeklindeki, kapiler veya arteriyol kaynaklı kanamalarda kanayan bölgeye adrenalin solüsyonuna batırılmış steril gaz bezi veya pamuk konulabilir. Bunun için

% 0.1'lik solüsyonu kullanılır. Toplam adrenalin dozu 1 mg'ı geçmemelidir.

2. Düz kas gevşetici etkileri için kullandıkları durumlar

Erken doğum eyleminin önlenmesi ve durdurulması: β_2–reseptörler üzerine selektif etki yapan sempatomimetik ilaçlar (ritodrin gibi) erken doğum ağrılarını ortadan kaldırmak ve böylece fötusun sağlıklı olarak yaşamasına elverecek kadar olgunlaşmasını sağlamak amacıyla kullanılırlar. Belirtilen ilaçlar içinde uterusa en selektif etkisi olan ritodrin'dir; diğerlerine göre daha az kardiyovasküler yan tesir yapar. Bu indikasyonda sözkonusu ilaçlar i.v. infüzyonla ve uterus kontraksiyonları durana kadar uygulanırlar. Sonra normal doğum zamanına kadar ağızdan idame tedavisi yapılır. Bu indikasyonda diğer selektif beta–agonistler olan salbutamol, terbutalin ve fenoterol da kullanılabilir.

Erken doğum ağrıları başladığında, bu ilaçlarla birlikte, fötus akciğerlerinin surfaktan yapımını stimüle etmek için glukokortikoid ilaçlar da uygulanır. Böyle bir uygulamanın beta–mimetik ilaçların hiprerglisemi yapıcı etkisini potansiyalize edeceğini hatırda tutmak gerekir.

Erken doğumun ilaçla önlenmesine uterus kasılmaları başladıktan sonra hemen başlanmalıdır. Eğer tedavi sırasında membran yırtılırsa ilaç kesilir ve doğuma olanak verilir. Tedavinin başlagıcında serviks 1 cm'den (özellikle 3 cm'den) daha fazla açılmışsa tedavinin başarı şansı azalır. Bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin ve bir NSAİİ olan indometasin (intravajinal) bu indikasyonda denenmektedir.

Dismenore tedavisi: Yukarıda adı geçen selektif etkili beta–agonist ilaçlar uterus üzerindeki gevşetici etkileri nedeniyle dismenore olgularında aspirin veya benzeri bir antiinflamatuar analjezikle birlikte ağızdan kullanılabilirler.

Enürezis nokturna : Efedrin, mesane sfinkterinin tonusunu artırdığı için ve uyku üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle çocuklarda yatağa işemenin tedavisinde kullanılır. Aynı amaçla trisiklik antidepresanlar ve parasempatolitik ilaçlar da kullanılabilir.

3. Kalp üzerindeki stimülan etkileri nedeniyle kullanıldıkları durumlar

Tam kalp bloku ve kalp durması: Bu durumlarda kalp masajı, ventriküler fibrilasyon ve nabızsız ventriküler taşikardi var ise defibrilasyon, elektriksel kardiyoversiyon ve intratorasik kalp masajı gibi fiziksel manevralara başvurulabilir. Bu manevralarla dolaşımı idame ettirirken bir yandan da i.v. injeksiyonla adrenalin veya izoproterenol uygulamak gerekir. Tek doz vazopresin uygulaması da vardır.

Tam blok (Adams–Stokes) sendromunda nöbetleri önlemek için ağız yolundan efedrinle tedaviye başvurulabilir. Tam blok halinde adı geçen sempatomimetik ilaçlar A–V iletimdeki engeli ortadan kaldırabilirler. Fakat kaldırmadıkları takdirde de yararlı olurlar; çünkü idiyoventriküler ritmin hızını artırırlar ve böylece kalbin daha hızlı çalışıp daha fazla kan pompalamasını sağlarlar.

Konjestif kalp yetmezliği: Dijitale–dirençli ilerlemiş olgularda veya akut myokard infarktusu sırasında gelişen **akut konjestif kalp yetmezliğinin** tedavisinde dopamin veya dobutamin i.v. infüzyonla kullanılabilir. **Kronik konjestif yetmezliğin** tedavisinde ağızdan verilebilen vazodilatör ilaçlar ve dopeksamin ve benzeri pozitif inotropik ilaçlar kullanabilirler (bkz. 42. Konu).

4. Şok tedavisinde kullanılışları

Şok çok çeşitli nedenlere bağlı olarak, (i) dokuların kanla perfüzyonunda yaygın ve fazla bir azalmanın tetiklediği, (ii) başlangıçta geri-dönüşlü (reversibl) olan ve girişim yapılmazsa daha sonra geri-dönüşsüz aşamaya gelen ve (iii) doku zedelenmesine yol açan ve **çoklu (multipl) organ disfonksiyonu ve yetmezliği** ile ölüme götüren acil bir kardiyovasküler sendromdur. Çoklu organ yetmezliği durumu esas olarak böbrek, karaciğer, beyin, kalp ve akciğer yetmezliğini kapsar. **Erişkin solunumsal sıkıntı sendromu** ("ARDS") ve **akut böbrek yetmezliği** şokun son döneminde sık görülen durumlardır.

Genellikle arteriyel kan basıncı düşüklüğü, damar tonusunun azalması (septik şok hariç) ve refleks olarak gelişen sempatoadrenal aşırı etkinlik ile birlikte olur; doku hipoperfüzyonu asidoza (hiperlaktikasidemiye) yol açar. Ortalama kan basıncı genellikle 60 mm Hg'nin altına düşmüştür. Bunu değerlendirirken hastanın şoktan önceki kan basıncı düzeyi dikkate alınmalıdır; kronik ağır hipertansiyonu olan bir hastada ortalama kan basıncının 40 mm Hg'den fazla düşmesi, düzey 60 mm Hg'nin üstünde olsa bile hipotansiyon kabul edilebilir. Kronik hipotansiyonu olan bir hastada ise hipotansiyon eşiği 50 mm Hg'ye iner. **Şok tedavisinde amaç,** yaşamsal organlara, yeterli perfüzyona olanak verecek derecede kan akımını sağlamaktır; bunu yaparken kan basıncı yükseltilebilir veya yükseltilmeyebilir. Meydana gelen bozuklukların seyrini izlemek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için **bazı hemodinamik parametrelerin** (sürekli ortalama arteriyel kan basıncı, mümkün olan durumlarda santral ven basıncı, venöz oksijen satürasyonu, pulmoner arter kama basıncı, nabız basınç veya atım hacmi varyasyonu ve kalp debisi gibi), **metabolik** (kan laktat düzeyi gibi), **respiratuvar** (kan gazları ve arteryel oksijen satürasyonu gibi) ve **renal** (saatlik idrar hızı gibi) **parametrelerin** ölçümlerinin de yapılması ve **EKG**'nin izlenmesi gerekir.

Şokta genellikle meydana gelen 2 önemli kardiyovasküler olaydan biri olan **yaygın vazokonstriksiyon,** düşen kan basıncının tetiklediği refleks- sempatoadrenal sistem stimülasyonu, renin–anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve vazopresin salgılanmasının artmasına bağlı bir kompansatuvar reaksiyondur. Bazı dokularda (barsak ve parmaklar gibi) aşırı vazokonstriksiyona bağlı iskemik nekroz gelişir. Septik şokta ise birçok damar yatağında vazodilatasyon vardır. Şoka genellikle eşlik eden ikinci kardiyovasküler olay olan **kalp atış hacmi ve kalp debisinde azalma** ise ön-yük (preşarj) azalmasına (oligemik şokta), kalbin sisto-

lik fonksiyonunun azalmasına (kardiyojenik şokta), myokardın endojen faktörlerle depresyonuna (septik ve hemorajik şokta) veya ventriküllerin diyastolda dolmasının kısıtlanmasına (ekstrakardiyak tıkayıcı şokta) bağlıdır. Septik şokta kalp debisi uzun süre yükselmiş olarak seyreder.

Geri-dönüşsüz aşamaya geçen şokta **ölüm nedeni, akut böbrek yetmezliği, erişkin solunumsal sıkıntı sendromu, dissemine intravasküler koagülasyon veya çoklu organ yetmezliğidir.** Şokta hastayı geri-dönüşlü dönemde iken, acil ve enerjik bir şekilde, tercihan yoğun bakım ünitesinde, tedavi etmek önemlidir.

Etyopatojenezine göre **4 grup şok ayırt edilir** ve bunlarda ortak tedavi yaklaşımına eklenmesi gereken özel tedavi yöntemleri farklılık gösterir:

a. Oligemik (hipovolemik) şok: Kanama, diyare, kusma, yanık veya dehidratasyona bağlı sıvı deplesyonu sonucu aşırı kan hacmi azalması (% 20–25 ve daha yukarı azalma) halinde ortaya çıkar. Kalp debisi azalmıştır ve yaygın vazokonstriksiyona karşın hipotansiyon vardır; kan basıncını yükseltmek için vazokonstriktör ilaç vermek veya kalbi stimüle edici ilaç vermek bu durumda gereksiz ve genelde etkisizdir. Bu tip ilaçlar intravasküler sıvı hacmi hızlı bir şekilde yerine konulduktan sonar hipotansiyon devam ediyor ise uygulanır. **Hemorajik şok**un özelliklerine 47. Konunun başında ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Tedavi, eksilen kanı ya da plazmayı kan transfüzyonu ile **yerine koymak** ve kanama yoksa eksilen sıvıyı fizyolojik serum, ringer laktat gibi kristaloid solüsyonlar ve gerekir ise plazma hacmini genişleten kolloid solüsyonlarla (bkz. 47. Konu) **yerine koymak** suretiyle yapılır. Dehidratasyon varsa, ayrıca dengeli solüsyonlar (bkz. 49. Konu), i.v. infüzyonla verilir. Bunlar yapıldıktan sonra, kan basıncı yeterli derecede yükselmedi ise **kısıtlı bir süre için, sempatomimetik vazokonstriktör ilaçlar**dan biri uygulanabilir.

b. Kardiyojenik şok: Kalbin sistolik pompa fonksiyonunun, olguların yarıya yakın bir kısmında **akut myokard infarktüsü** (AMİ) ve diğerlerinde mitral regürjitasyon, ventrikül anevrizması, aorta stenozu ve diğer **mekanik bozukluklar** nedeniyle bozulmasına bağlıdır. Ayrıca onarıcı kalp ameliyatlarında yapılan kalbi durdurma süresinin uzaması sonucu gelişebilir. Sistolik kan basıncı 80 mm Hg'nin ve kalp indeksi 1.8 (L/dak)/m^2'nin altına düşmüş ve sol ventrikül doluş basıncı yükseltmiştir (18 mm Hg<). Akciğer ödemi sık oluşur, idrar hızı 20 ml/saat'ten düşük, ekstremiteler soğuk ve syanotiktir. **AMİ olgularında** tedavi, myokard iskemisini önlemeye, infarkt kenarındaki geri-dönüşlü olarak iskemik zedelenmeye uğramış bölgeyi kurtarmaya ve myokardın yükünü azaltmaya yöneliktir. Bunun için **oksijen tedavisi, nitrovazodilatörlerin infüzyonu, intraaortik balon pompa yerleştirme, dopamin ve dobutamin** gibi kalbin işini pek artırmaksızın ve pek vazokonstriksiyon oluşturmaksızın kalbi stimüle eden pozitif inotrop etkili sempatomimetik ilaç infüzyonu uygulanır. Bu durumda yapılan trombolitik ilaçlarla rekanalizasyon yaklaşımına 45. Konuda değinilmiştir. Mekanik bozukluklara bağlı olgularda, genellikle, **dilate kardiyomiyopati** vardır; mekanik bozuklukların cerrahi onarımla düzeltilmesi genellikle gerekir.

c. Dağılımsal (disributif) şok: En sık görülen şekli olan belirli infeksiyonların tetiklediği **septik şok**ta, özellikle başlangıçta, diğer şok türlerinden farklı olarak dokularda yaygın vazodilatasyon ve kalp debisinde artma vardır. Vazodilatasyon, vazoaktif otakoidlere, TNF–alfa, İL–1 ve İL–2 gibi sitokinlere, endotoksin vb. faktörlere bağlıdır. Yararlı gözüken bu hemodinamik değişiklere karşın kan akımının dokulara dağılımının bozukluğu nedeniyle **doku iskemisi gelişir.** Kalp debisindeki artmaya volemide artma ve myokard depresyonu eşlik eder; Taşikardi gelişmiştir ve ventriküllerin ejeksiyon fraksiyonu azalmıştır. Kapiler permeabilitedeki artma nedeniyle kan sıvısı damar dışına sızar. Dağılımsal şokun diğer şekilleri septik şoka göre daha seyrek görülen **akut anafilaktik şok, nörojenik şok, endokrin şok** (Addison krizinde ve tiroid hastalıklarında olduğu gibi) ve **kardiyovasküler toksisitesi olan ilaçların aşırı dozuna bağlı zehirlenmelerdir.**

Septik şokta sepsise yol açan infeksiyon odağının (abdominal abse, pyelonefrit, pnömöni gibi) enerjik bir antibiyotik uygulaması yapılarak tedavisi esastır. Ancak ağır nötropenili hastalarda sepsisin belirgin bir infeksiyon odağına değil, barsak ve cilt florası gibi normalde infektif olmayan kaynaklardan ileri gelebileceği hatırda tutulmalıdır. Septik şokun gelişmesi önlenemezse ölüm oranı yüksektir (%50 dolayında). Hemodinamik durumu düzeltmek için tercih edilen ilaç **noradrenalin** ve **dopamin**'dir. Lizozomal membran stabilizasyonu endotoksini antagonize etmesi, kan basıncını yükseltmesi ve göreceli adrenal yetmezliği düzeltmesi gibi nedenlerle düşük orta doz **parenteral glukortikoid** uygulanması (200-300 mg hidrokortizon eş değeri) septik şokta özellikle yararlı olur. Deney hayvanlarında oluşturulan septik şokun TNF–alfa'nın monoklonal antikorları ile düzeltildiği bulunmuştur. Septik şok sırasında sık olarak **dissemine intravasküler koagülasyon** da (bkz. 46. Konu) gelişir; bu olayda da TNF'nin rolü vardır.

Anafilaktik şokta, i.m. veya s.k. adrenalin injeksiyonu en başta gelen tedavi yöntemidir. Hem hipotansiyonu, hem de bronkospazmı ve varsa larenks ödemini düzeltir.İlave olarak parenteral glukokortikoid uygulanır.

d. Ekstrakardiyak tıkayıcı (obstrüktif) şok: Perikard tamponadı (perikardit, perikard içine masif kanama vb. kalbe baskı yapan durumlarda olduğu gibi) veya masif akciğer embolisi ve benzeri olaylar sonucu gelişir. Ventriküllerin diyastolde dolmasının ileri derecede kısıtlanması sonucu kalp atış hacminin, daha sonra kalp debisinin azalmasına bağlı şok şeklidir. Hemodinamik sonuçları bakımından kardiyojenik şoka benzer. Perikard tamponadı durumunda hemodinamik bozuklukları geçici bir süre düzeltmek için dopamin ve/veya noradrenalin infüzyonu yapılabilir ve plazma genişleticilerle intravasküler hacim artırılabilir; ancak en etkili tedavi şekli, **perikardiyosentez** (iğne ile boşaltma) ve **cerrahi perikard drenajıdır.** Akciğer embolisi trombotik nitelikteyse heparin tedavisi, trombotik--olmayan nitelikteyse **destekleyici** tedavi yapılır. **Ekstrakardiyak şok**ta da ilaçlardan

Tablo 73.5
Şok tedavisinde kullanılan ilaçların i.v. infüzyon hızları ve kardiyovasküler etki profilleri[1]

İlaç	İnfüzyon hızı	Kalp hızı	İnotropik etki	Vazokonstriksiyon	Vazodilatasyon
Dopamin	2–5[2] μg/kg/dak	++	++	0	++
Dobutamin	2.5–10 μg/kg/dak	+	++++	+	++
Noradrenalin	2–4 μg/dak	++	++	++++	0
İzoproterenol	1–4 μg/dak	++++	++++	0	++++
Fenilefrin	30–180 μg/dak	0/–	0	++++	0

1. Parillo, 1991'de kısmen değiştirilerek hazırlanmıştır. (+) veya (–) işaretlerinin sayısı göreli etkinlik derecesini gösterir. Bazı ilaçlar bazı damar yataklarında vazokonstriksiyon, diğerlerinde vazodilatasyon yapar.
2. Dopamin belirtilen hızın üstünde, dozla artan bir oranda vazokonstriksiyon yapar ve vazodilatör etkisi kaybolur; böylece etki profili noradrenalininkine benzer.

once önyükün arttırılmasına yönelik sıvı yüklenmesi yapılmalıdır.

Şok tedavisinde genel yaklaşım ve sempatomimetik ilaçların yeri: Şok tedavisinin üç ana hedefi şunlardır: (i) Şok esnasında sıklıkla iskemik zedelenmeye uğrayan yaşamsal organların kan akımını olduğunca yeterli düzeyde tutmak (bunun pratik bir göstergesi olarak idrar akımının saatte bir ölçülmesi ve saatte 20 ml'nin altına düşmesinin önlenmesi gerekir) (ii) Hastanın şoktan önceki arteriyel kan basıncı düzeyini de dikkate alarak ortalama kan basıncını 60 mm Hg'nın üstünde tutmak. (iii) Arteriyel kan laktat düzeyini 22 mmol/L'nin altında tutmak.

Şok tedavisinde uygulanan **temel tedavi yaklaşımları** şu şekilde özetlenebilir: (i) Hipovolemi varsa bunun hafif olgularda elektrolit (kristaloid) solüsyonları ve daha ağır olgularda, bunlar etkisiz kalırsa plazma hacmini genişleten kolloid solüsyonlarla (% 5'lik albumin vb. gibi) düzeltilmesi (bkz. 47. Konu). (ii) Vazodilatör tedavi. (iii) Birinci yöntemle hipotansiyon düzeltilemedi ise ve hipotansiyon doku hipoperfüzyonu belirtileri oluşturacak kadar belirginse sempatomimetik vazopresör ilaçlarla tedavi. (iv) Glukokortikoid tedavisi (özellikle septik şokta ve anafilaktik şokta). (v) Gerekirse, hipoperfüzyona bağlı metabolik asidozun düzeltilmesi. Şokta **intravasküler hacmin yeterli düzeyde tutulması** en başta yapılması gereken işlemdir. Bunu yapmadan diğer yöntemlere başlamak hatalıdır. Septik şokta ilk 6 saat içinde ortalama arteriyel kan basıncı, idrar çıkışı, santral venöz basınç ve santral venöz oksijen satürasyonunun düzeltilmesine yönelik **erken hedefe yönelik tedavi** uygulanması ve ilk 1 saat içinde intravenöz uygun bir antibiyotik ile empirik tedavinin başlatılması ölüm oranını azaltmaktadır.

Şok tedavisinde, anafilaktik şok hariç, **sempatomimetik ilaçlar ilk ilaç olarak kullanılmazlar;** diğer ilaçlarla başlatılan tedaviye yardımcı olarak ve kısıtlı süre kullanılırlar. Şöyle ki hipovoleminin plazma hacmini genişleten kolloid solüsyonlar ile giderilmesine ve etyolojik etkenin düzeltilmesine karşın doku dolaşımı düzeltilememişse, uygun bir sempatomimetik ilaç uygulanmaya başlanır. **İlacın dozu,** kan basıncını önceden saptanan bir düzeye kadar yükseltmeye değil, yeterli doku perfüzyonu sağlamaya yönelik bir şekilde ayarlanmalıdır. Sistolik kan basıncının 60 mm Hg'nin üstünde ve daha önceden hipertansif olduğu bilinen kimselerde şoktan önceki düzeyin 30–40 mm Hg altında tutulması genellikle, yeterli bir perfüzyon sağlayabilir. Kan basıncının yeterli düzeyde tutulması özellikle koroner arter hastalığı olanlarda önem kazanır; çünkü bunlarda kolaylıkla myokard hipoperfüzyonu gelişir ve bu da myokard infarktusuna ve tehlikeli aritmilere yol açabilir. Bunun dışında, eğer doku hipoperfüzyonuna ait belirtiler yoksa hipotansiyonun tedavisi gerekmez.

İdeal bir sempatomimetik ilaç, aşağıdaki hemodinamik etkileri oluşturarak kalp, beyin, böbrekler ve diğer viseral organlarda kan akımını yükseltmelidir: (i) myokard kontraktilitesini oksijen tüketimini fazla çoğaltmadan artırmak ve böylece kalp debisini yükseltmek; (ii) kapasitans damarlarını (venülleri) büzerek kalbe venöz kan dönüşünü artırmak ve (iii) yukarıda sayılan organların rezistans damarlarını genişleterek onlara kan akışını kolaylaştırmak, fakat diğer organlarda aşırı bir vazokonstriksiyon yapmamak.

Bu özelliklere en fazla uyduklarından şok tedavisinde tercih edilen sempatomimetik ilaçlar **dopamin, noradrenalin, adrenalin, dobutamin, metaraminol ve izoproterenol**'dur. Bunlar şokta genellikle i.v. infüzyon şeklinde kullanılırlar. Şokun orta şiddetteki veya ağır olgularında hastanın hemodinamik bakımdan değerlendirilip izlenmesi ve bu ilaçlara verilen yanıtın değerlendirilip infüzyon hızının ayarlanması bakımından, olanak varsa sağ kalbe "akımla–yönlendirilen balon uçlu pülmoner arter kateteri" (Swan–Ganz kateteri) yerleştirilmesi veya atım hacmi varyasyonu ve kalp debisi ölçümleri tavsiye edilir.

5. Alerjik hastalıklarda kullanılışları

Bronşiyal astma: Bu hastalığın tedavisinde kullanılan sempatomimetik ilaçlara 52. Konuda değinilmiştir.

Anafilaktik şok: Penisilin ve diğer bazı ilaçların injeksiyonu sırasında olduğu gibi anafilaktik şok meydana geldiğinde i.m. veya s.k. ve gerekirse yavaş i.v. olarak adrenalin injekte edilir (bkz. s. 980). Adrenalin bronkodilatör ve vazokonstriktör etkisiyle şokun ana belirtilerini ortadan kaldırır. Adrenalinle birlikte i.v. yoldan glukokortikoid ilaç verilmesi de tavsiye edilir.

Ürtiker ve anjiyoödem: Alerjik reaksiyonlara bağlı olarak meydan gelen bu belirtiler (bu arada larenks ödemi)

TABLO 73.6
Midriyatik olarak kullanılan sempatomimetik ilaçlar ve oftalmik solüsyonlarının konsantrasyonu

İlaç	Konsantrasyon, %	İlaç	Konsantrasyon, %
Adrenalin hkl.	0.25–2	Hidroksiamfetamin hbr.	1–2
Efedrin hkl.	3–5	Klonidin hkl.	0.125–0.25

i.m. veya s.k. verilen adrenalinle ortadan kaldırılabilir. Ayrıca antihistaminik ilaç da uygulanabilir.

6. Midriyatik olarak kullanılışları

Sempatomimetik ilaçlar daha önce belirtildiği gibi irisin radyal (dilatör) kasını büzmek suretiyle midriyazis yaparlar; bu α–mimetik bir etkidir. Midriyatik olarak kullanılan diğer bir ilaç grubu parasempatolitik ilaçlardır (bkz. 72. Konu). Sempatomimetik ilaçların yaptığı midriyazisin parasempatolitik ilaçların yaptığına göre **üstünlük sayılan farkları** şunlardır: (i) Sempatomimetik ilaçların yaptığı midriyazis kısa sürer (birkaç saat). (ii) Midriyazis daha belirgin olur. (iii) Bu ilaçlar siliyer kasları etkilemediklerinden akomodasyon bozukluğu yapmazlar (görmeyi bozmazlar).

Sempatomimetik aminlerden midriyatik olarak kullanılanlar **fenilefrin, hidroksiamfetamin, efedrin ve klonidin**'dir. Adrenerjik sinir ucundan salıverilen noradrenalin'in geri-alımını bloke eden **kokain** de midriyazis yapar; gerçekte lokal anestezik bir ilaç olmasına karşın bu gruba da sokulur.

Bütün bu ilaçların oftalmik solüsyonlarının göze 1–2 damla damlatılması suretiyle midriyazis oluşturulur. Maksimum midriyazis yapmak için sempatomimetik bir ilaç ile parasempatolitik bir ilaç birlikte uygulanabilir.

Sempatomimetik ilaçların midriyatik olarak uygulanmaları **oftalmolojide aşağıdaki amaçlarla** yapılır: (i) Göziçi muayene (oftalmoskopi): Bu amaçla sempatomimetik ilaçlar genellikle, parasempatolitik olanlara tercih edilirler. (ii) Göziçi cerrahi girişim: Kataraktın ekstraksiyonu, retina yırtılması ve benzeri durumlarda cerrahi girişim sırasında maksimum midriyazis oluşması cerrahın çalışmasını kolaylaştırır. Midriyatik uygulanmasına ameliyattan önce başlanır; bazen bu uygulamaya ameliyattan sonra da devam edilir. (iii) Anterior uveit: İrisin lense yapışmasını önlemek için midriyazis yapılır. Parasempatolitikler tercih edilir; sempatomimetik ilaç midriyazisi artırmak için yardımcı ilaç olarak kullanılır. (iv) Horner sendromunun tanısı ve sinir yolundaki kesintinin yerinin bulunması: Bu sendrom pre– veya postgangliyonik sempatik sinir lezyonuna bağlı bir denervasyon sendromudur. Ünilateral sendromun tanısı için kokain solüsyonu her iki göze damlatılır. 30–60 dakika sonra iki pupilin de çapı ölçülür; ilaçtan önce çaplar arasında mevcut olan fark artmışsa test pozitiftir (kokain normal gözde daha fazla midriyazis yapar). Tanı konulduktan sonra sinir kesisinin yeri hidroksiamfetamin solüsyonu damlatılarak belirlenir. Eğer kesi postgangliyonik ise bu indirekt etkili sempatomimetik ilaç midriyazis yapmaz; pregangliyonik lezyon varsa yapar.

İristeki melanin pigmenti, sempatomimetik ilaçları önemli ölçüde bağlayıp inaktive edebildiğinden,koyu renkli gözü olanlarda oftalmik solüsyonları, tavsiye edilen konsantrasyon aralığının üst kısmındaki konsantrasyonlarda kullanmak gerekir.

Sözkonusu sempatomimetik ilaç solüsyonları **konjonktiva hiperemisinde** (göz kızarmasında), kızarıklığı gidermek için de kullanılabilir. Ancak, bu tür uygulama tavsiye edilmez; sık olarak rebound hiperemiye neden olabilir ve kızarıklığın altında yatan iridosiklit veya keratit'in belirtilerinin gözden kaçmasına neden olur.

Refraksiyon hatalarının ölçülmesi için yapılan göz muayenelerinde, siklopleji yapmadıklarından sempatomimetik midriyatikler kullanılmazlar.

7. Glokom tedavisinde kullanılışları

Açık–açılı gokomun kronik tedavisinde oftalmik solüsyon halinde kullanılabilirler. Gözde aköz hümörün salgılandığı siliyer prosesuslarda β–reseptörlerin, aköz hümör üretiminde α–reseptörlere göre egemen rol oynadığı ileri sürülmüştür; ancak gerek β–agonistlerin ve gerekse paradoksik olarak β–blokörlerin hümör oluşumunu azalttıkları gösterilmiştir. İridokorneal açıdaki trabekül şebekesi içinden aköz hümörün Schlemm kanalına drenajında da β–reseptörlerin maymunlarda ve belki de insanlarda α–reseptörlere göre daha egemen rol oynadıkları ve drenajın artırılmasında aracılık ettikleri sanılmaktadır. Aköz hümörün oluşumunun ve drenajının adrenerjik mekanizmaların aracılığı ile kontrolu kompleks bir olay olarak gözükmektedir. Ayrıca sempatomimetik ilaçların hümör dinamiğini değiştirmelerinde indirekt ve belki santral etkileri de rol oynar. Bu konudaki sonuçların çelişkili gözükmesinde (örneğin hem agonistin ve hem de antagonistin göziçi basıncı düşürebilmesinde) yukarıda belirtilen karmaşıklığın ve incelemede kullanılan deney hayvanı türüne göre, rol oynayan reseptör tipinin değişmesinin katkısı vardır.

Gerek α–mimetik ve gerekse β–mimetik ilaçlar insanda aköz hümörün oluşumunu azaltarak ve/veya drenajını artırarak göziçi basıncını düşürebilirler. Açık–açılı glokom

* Katekolamin müstahzarlarının bir kısmı Türkiyede pazarlanmamıştır. Hastane gereksinimi için Türk Eczacılar Birliği kanalıyla yurtdışından getirtilebilir.

tedavisinde sempatomimetik ilaçlardan **adrenalin ve dipivefrin** tercih edilir. Sempatomimetik ilaç solüsyonları **kronik dar–açılı glokom olgularında kontrindikedirler; midriyazis nedeniyle glokom krizine neden olabilirler.**

α_2–adrenerjik reseptörler üzerinde parsiyel agonist etki yapan klonidin de, % 0.125–0.5'lik solüsyon halinde lokal olarak uygulanmak suretiyle glokom tedavisinde kullanılır.Klonidin–benzeri olan **brimonidin ve apraklonidin** de aynı yerde kullanılır.

8. Santral etkileri için kullanılışları

Amfetamin, dekstroamfetamin, metamfetamin ve amfetamin–benzerlerinin santral stimülan etkileri nedeniyle kullanıldıkları durumlara 67. Konuda değinilmiştir.

9. Anorektik kullanım

Fenfluramin, deksfenfluramin ve özellikle son yıllarda sibutramin kilo kontrolü amacıyla (anti-obesite) kullanılmıştır. Bu maddeler SSS'de noradrenerjik, serotonerjik veya noradrenerjik-serotonerjik aşırımı inhibe ederek etki gösterirler. Sibutramin antidepresan etki göstermeden noradrenalin ve serotonin geri-alım mekanizmasını bloke eder. Bu ilaçların anksiyete, kan basıncı ve kalp hızı artışı gibi ciddi kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle birçok ülkede kullanımı yasaklanmıştır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. KATEKOLAMİN MÜSTAHZARLARI*

1. **Adrenalin hidroklorür müstahzarları:**
   - Adrenalin Ampul (Biofarma): 0.25 mg adrenalin/ml, 0.5 mg adrenalin/ml ve 1 mg adrenalin /ml, 10x1ml ve 100x1ml ampul/kutu
   - Adrenalin Biosel Ampul (i.m/i.v/s.c) (Osel): 0.25 mg adrenalin /ml, 0.5 mg adrenalin /ml ve 1 mg adrenalin /ml, 10x1ml ve 100x1ml ampul/kutu
   - Adrenalin Ampul (i.m/i.v/s.c) (Drogsan): 0.25 mg adrenalin /ml, 0.5 mg adrenalin /ml ve 1 mg adrenalin /ml, 10x1ml ve 100x1ml ampul/kutu
2. **Noradrenalin hidroklorür veya bitartrat müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
3. **Dopamin hidroklorür müztahzarları:**
   - Dopadren Ampul (i.v infüzyon için konsantre solusyon) (Vem): 200mg dopamin HCl/5ml, 10x5ml ampul/kutu
   - Dopamin DBL Ampul (i.v infüzyon için konsantre solusyon) (Orna): 200mg dopamin HCl /5ml, 5x5ml ampul/kutu
   - Predopam Ampul (i.v infüzyon için konsantre solusyon) (Dem): 50mg dopamin HCl /5ml, 30x5ml ve 5x5ml ampul/kutu
4. **Dobutamin hidroklorür müstahzarları:**
   - Dobutabag İ.v. infüzyon solusyonu (Eczacıbaşı-Baxter): 1000mcg dobutamin HCl/ml, 2000 mcg dobutamin HCl /ml ve 4000mcg dobutamin HCl /ml, 250 ml inf. torba
   - Dobutamin DBL Flakon (i.v. konsantre enj solusyon içeren) (Orna): 250 mg dobutamin HCl /20ml, 1 flakon/kutu
5. **Dipivefrin hidroklorür müstahzarları:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

II. SEMPATOMİMETİK AMİN TÜRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

A. **Alfa-mimetik ilaçlar:**

a) **Antihipotansif olarak kullanılanlar:**

1. **Efedrin müstahzarları:**
   Bkz.. 52. Konunun sonu.
2. **Fenilefrin müstahzarları:**
   Türkiye'de tek başına fenilefrin içeren preparat bulunmamaktadır.
3. **Metaraminol müstahzarları:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
4. **Metoksamin hidroklorür müstahzarlar:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
5. **Norfenefrin hidroklorür (NK) müstahzarları:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

b) **Dekonjestan olarak kullanılanlar:**

Lokal dekonjestanlar:

(i) **Nafazolin hidroklorür veya nitrat müstahzarları:**
- Enflucide Burun Spreyi (Yenişehir Lab): % 0.1 nafazolin HCl, 10 ml şişe/kutu
- Nafazolin nitrat'ın şu anda Türkiye'de müstahzarı bulunmamaktadır.

(ii) **Ksilometazolin hidroklorür müstahzarları:**
- Otrivin Burun Spreyi (Novartis): % 0.1 ksilometazolin HCl, 10 ml şişe/kutu; Pediatrik Doz Ayarlı Burun Spreyi, %0.05 ksilometazolin HCl, 10 ml şişe/kutu.
- Naze Burun Spreyi (Yenişehir Lab): % 0.1 ksilometazolin HCl, 10 ml şişe/kutu; Pediatrik Doz Ayarlı Burun Spreyi, %0.05 ksilometazolin HCl, 10 ml şişe/kutu.

(iii) **Tetrahidrozolin hidroklorür müstahzarları:**
- Burnil Burun Damlası (Kurtsan): % 0.1 tetrahidrozolin hidroklorür, 15 ml şişe/kutu; Pediatrik Burun Damlası, % 0.05 tetrahidrozolin hidroklorür, 15 ml şişe/kutu
- Eye-Visol Steril Göz Damlası (Bilim): % 0.05 tetrahidrozolin hidroklorür, 5 ml şişe/kutu.
- Visine Göz Damlası (Johnson and Johnson): % 0.05 tetrahidrozolin hidroklorür, 5 ml şişe/kutu.

(iv) **Oksimetazolin hidroklorür müstahzarları:**
- İliadin Merck Damla (Palmer): %0.025 Oksimetazolin HCl, 10 ml şişe/kutu
- İliadin Merck Dozajlı Sprey (Palmer): % 0.05 Oksimetazolin HCl, 10 ml şişe/kutu
- İliadin Merk Pediatrik sprey (Palmer): %0.025 Oksimetazolin HCl, 10 ml şişe/kutu

(iv) **İndanazolin hidroklorür müstahzarları:**
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

(v) **Fenilefrin hidroklorür veya dimetinden maleat müstahzarları:**
- Nostil Burun Spreyi (Deva): 35 mg fenielfrin hidroklorür, 60 mg klorfeniramin maleat ve 75 mg klor butanol, 15 ml şişe/kutu.
- Mdyfrin Steril Göz Damlası (Alcon): % 2.5 fenielfrin hidroklorür, 5 ml şişe/kutu.

Sistemik Dekonjestanlar:

i) **Fenilpropanolamin hidroklorür müstahzarları:**
Türkiye'de tek başına fenilpropanolamin içeren preparat bulunmamaktadır.

ii) **Psödoefedrin hidroklorür müstahzarları:**
- Sudafed Tablet (GlaxoSmithKline): 60 mg psödoefedrin HCl, 10 Tablet/kutu
- Sudafet Şurup (GlaxoSmithKline): 30 mg psödoefedrin HCl/5 ml, 150ml şişe/kutu
- Sudafet Ekspektoran Şurup (GlaxoSmithKline): 30 mg psödoefedrin hidroklorür ve 100 mg guaifenesin /5 ml, 100 ml/şişe.
- Rinogest SR Mikropellet Kapsül (Sanovel): 120 mg psödoefedrin HCl, 10 kapsül/kutu

- Rinogest Şurup (Sanovel): 30 mg psödoefedrin HCl/5ml, 100 ml şişe/kutu.

iii) Fenilefrin hidroklorür içerenler:

- Theraflu Forte Tablet (Novartis): 10 mg fenileferin hidroklorür, 4 mg klorfeniramin maleat ve 650 mg asetaminofen, 20 Tablet /kutu
- Peditus Şurup (Sandoz): 5 mg fenilefrin hidroklorür, 120 mg asetaminofen, 6.25 pirilamin maleat ve 50 mg guaifenesin/5 ml, 100 ml şişe/kutu.

B. Beta-mimetik ilaçlar:

a) Bronkodilatör olarak kullanılanlar:

Bak. 52. Konunun sonu.

b) Uterus gevşetici olarak kullanılanlar:

Ritodrin hidroklorür içerenler:

- Pre-par Tablet (Zentiva): 10 mg ritodrin HCl, 20 Tablet/kutu
- Pre-par Ampul (Zentiva): 50 mg ritodrin HCl /5 ml, 1 Ampul/kutu

74. Konu
SEMPATOLİTİK İLAÇLAR:
I. ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ
II. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ

Giriş • I. Alfa–Adrenerjik Reseptör Blokörleri • Sınıflandırma • 1. Fenoksibenzamin • Farmakolojik Etkileri • 2. Ergot Alkaloidleri (Çavdar Mahmuza) Alkaloidleri • Temel Etkileri • Ergotamin tartrat ve dihidroergotamin tartrat • Ergonovin maleat ve metilergonovin maleat • Migren, Tedavisi ve Ergot Alkaloidlerinin Yeri • 3. Fentolamin ve Tolazolin • 4. Prazosin ve Benzerleri • 5. Labetolol • 6. Diğer Alfa-Blokörlerler • Alfa-Blokörlerin Kullanılışı • II. Beta–Adrenerjik Reseptör Blokörleri • III. Adrenerjik Nöron Blokörleri • Metitirozin (α–metil–p–tirozin) • Müstahzar Örnekleri •

I. ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Sempatolitik ilaçlar, sempatik postgangliyonik (adrenerjik) sinir uçları ile efektör hücreler arasındaki nöroefektör kavşaklarda ("junction") impuls aşırımını ("tranmission"): **(i) sinir ucu düzeyindeki veya (ii) kavşak-sonrası membranda efektör hücrelerin adrenerjik reseptörleri (adrenoseptörleri) düzeyindeki** etkileriyle bloke eden ilaçlardır. Sinir ucuna etki yapanlar, sinirsel stimülasyonun sinir ucundan noradrenalin salıvermesini azaltırlar. Bunlara **adrenerjik nöron blokörleri** adı verilir; onların adrenerjik reseptörler üzerinde etkileri yoktur. Adrenerjik nöron blokörleri **adrenal medulladan katekolamin salıverilmesini bloke etmezler** ve daha önce belirtildiği gibi oradan salıverilen noradrenalin ve adrenalin'in kardiyovasküler ve diğer etkilerini engellemezler. Kavşağın karşı yakasında efektör hücre membranı üzerindeki adrenerjik reseptörleri bloke eden ilaçlara ise, **adrenerjik reseptör (adrenoseptör) blokörleri** adı verilir.

Sempatomimetik ilaçlardan bazıları (adrenalin ve noradrenalin gibi), hem α– ve hem de β– reseptörleri aktive edebildikleri halde **adrenoseptör blokörü ilaçlar** (labetolol hariç), bu iki tip reseptöre karşı tam bir selektiflik gösterirler. Şöyle ki: kural olarak, α– reseptörleri bloke eden bir ilaç β– reseptörleri bloke etmez ve β– reseptörleri bloke eden bir ilaç α– reseptörleri bloke etmez.

Parasempatolitik ilaçlar için olduğu gibi sempatolitik ilaçlar için de geçerli olan bir kural, bu ilaçların özgül tesirlerinin, **efektör organ veya yapılarda devamlı olarak varolan sinirsel tonusun** (parasempatolitik ilaçlar için parasempatik tonusun, sempatolitik ilaçlar için sempatik tonusun) kalkmasına bağlı olmasıdır. Bir efektör yapı üzerinde sempatik tonus ("tone") yoksa, sempatolitik ilaçlar bu yapıya ait spesifik tesirleri oluşturamazlar. Örneğin superior servikal (sempatik) gangliyon çıkarılarak kronik sempatik denervasyon yapılmış bir gözde sempatolitik bir ilaç miyozis oluşturmaz. Bir organ üzerinde varolan sempatik tonus ne kadar güçlü ise, o organla ilgili sempatolitik etki de o kadar belirgin olur. Adrenerjik reseptör blokörleri sinirsel tonustan başka, kanda dolaşan adrenal medulla kaynaklı adrenalin ve noradrenalin'in yaptığı **hormonal tonusu** da ortadan kaldırırlar; adrenerjik nöron blokörleri bu sonuncu etkiyi göstermezler.

Bazal durumda (istirahat halinde) efektör organlar üzerindeki total (sempatoadrenal) tonusta hormonal tonusun direkt katkısı, sempatik sinirsel tonusun katkısına göre önemsiz derecededir. Ancak adrenal medulladan salgılanan adrenalin, presinaptik etkisiyle adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini potansiyalize ederek, var olan sinirsel tonusu artırabilir; bir görüşe göre adrenalin'in bazal durumlarda oluşturduğu tonus direkt etkisine değil, bu indirekt etkiye bağlıdır. Bu nedenle, adrenerjik nöron blokajından veya kronik denervasyondan sonra, hormonal etkinlik bazal durumda genellikle belirgin bir tonus yaratamaz. Adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin'in ko–transmiteri olarak bulunan ve onunla birlikte salıverilen nöropeptid Y (NPY, bkz. 70. Konu) ana nörotransmiter gibi damarları büzer. Ancak bu madde bazal tonusa uyan düşük stimulus frekanslarında belirgin bir derecede salıverilmediği için bazal tonusa katkıda bulunmaz. Damar yataklarına giden sempatik sinirlerin deneysel olarak yüksek frekanslı stimülasyonu ise, alfa reseptörlerin tam bir blokajından sonra, bu durumda salıverilen NPY'ye bağlı olarak bazı damar yataklarında rezidüel bir vazokonstriksiyona neden olabilir.

Adrenerjik reseptör blokörleri ile nöron blokörleri arasındaki diğer başlıca farklar şunlardır: (i) Nöron blokörleri tam ve yaygın bir sempatolitik etkinlik gösterirler, efektör yapılar üzerinden sempatik tonusu kaldırırlar. Reseptör blokörleri ise parsiyel ve yerel sempatolitik etkinlik gösterirler. α–reseptör blokörleri sadece tonusun α–reseptörler üzerinden oluştuğu yapılarda (damar yataklarının çoğu ve iris gibi) sempatolitik etkinlik gösterirler; fakat, sempatik tonusun β–reseptörler üzerinden oluştuğu yapılarda (kalp gibi) sempatolitik etkinlik göstermezler. β–reseptör blokörleri için ise bunun tersi söz konusudur. (ii) Adrenerjik nöron blokörleri direkt etkili ilaçların (noradrenalin gibi) sempatomimetik etkilerini antagonize etmezler; aksine bu ilaçların etkilerini (özellikle kardiyovasküler etkilerini) potansiyalize ederler. Bu; kavşakta nörotransmiter salıverilmesinin azaltılması sonucu kavşak–sonrası adrenoseptörlerin duyarlığının artmasına bağlı bir olaydır ve **denervasyon–aşırı duyarlığı** denen nörofizyolojik olaya benzer. İndirekt veya karma etkili sempatomimetik ilaçların (efedrin gibi) etkileri ise adrenerjik nöron bloke edici ilaçlar tarafından azaltılır; bunun nedeni, son ilaçların genellikle adrenerjik sinir ucundaki noradrenalin depolarını boşaltmaları (deplesyon)'dur.

Adrenerjik nöron bloke edici ilaçlar, antihipertansif ilaç olarak kullanılabilir. Bunlara 38. Konuda değinilmiştir. **Beta–adrenerjik reseptör blokörlerin**den ise 48. Konuda özel olarak söz edilmiştir. Bu nedenle burada **sadece α– adrenerjik reseptör blokörleri** üzerinde durulacaktır; bunların antihipertansif olarak kullanılanlarına da 38. Konuda değinilmiştir.

A. ALFA–ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

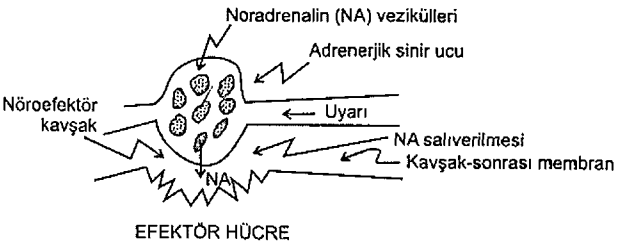
İlk bulunan sempatolitik ilaçlardır. Kardiyovasküler sistem üzerinde varolan sürekli sempatoadrenal stimüle–edici tonus nedeniyle ve sempatoadrenal sistemin kardiyovasküler homeostazın sürdürülmesindeki egemen rolü nedeniyle alfa–adrenerjik reseptör blokörlerinin en belirgin etkileri kardiyovasküler etkilerdir.

Seçicilik: Tıpta ilaç olarak kullanılan alfa–adrenerjik reseptör blokörü ilaçların çoğu alfa–reseptörlerin hem α_1– ve hem de α_2– alt–tiplerini (bkz. 70. Konu) bloke ederler. Fakat yohimbin, korinantin ve rovolsin gibi indolalkilamin türevi ilaç olarak kullanılmayan maddeler α_2– reseptörleri oldukça–selektif bir şekilde bloke ederler; α_1 – reseptörler üzerinde blokör etkileri zayıftır. Antihipertansif ilaçlar olan prazosin, doksazosin, terazosin, alfuzosin ve benzerleri ise α_1– reseptörleri selektif olarak bloke ederler. Çeşitli alfa–adrenerjik reseptör blokörü ilaç ve maddelerin α_1– ve α_2– reseptörler üzerindeki blokör etkinliklerinin nitelikleri Tablo 74.1'de gösterilmiştir.

Sınıflandırma: Alfa–adrenerjik reseptör blokörleri aşağıda 4 grup halinde sunulmuşlardır. Bunlar içinde, α–adrenerjik reseptörlerin blokajına bağlı olmayan (nonspesifik) tesirleri en az olanlar haloalkilaminlerdir. Diğerleri reseptör blokajına bağlı tesirler yanında, blokajla ilişkisi olmayan birçok tesirlere de sahiptirler.

1. Fenoksibenzamin

Alfa–adrenerjik reseptör blokajı ile ilgili olmayan tesirleri zayıf olduğundan adrenerjik reseptör blokajına ait tipik tesirleri, özgül-olmayan tesirler tarafından maske edilmemiş bir şekilde meydana getirir ve farmakolojik etkinliği bakımından bu grup ilaçların en iyi örneğini oluşturur. Bir haloalkilamin türevidir. Fenoksibenzamin Türkiye da-



Şekil 74.1: Adrenerjik sinir ucu ile efektör hücre (örn. damar düz kas hücresi arasındaki nöroefektör kavşağın şematik olarak gösterilişi).

hil birçok ülkede pazarlanmamış olan bir ilaçtır. Burada seçici olmayan (klasik) alfa-blokör ilaçların tipik bir örneği veya prototipi olması nedeniyle üzerinde ayrıntılı olarak durulmuştur. Yoksa klinik uygulama için kolayca temin edilen bir ilaç değildir.

Haloalkilaminlerden vücutta dönüşüm sonucu karbonyum türevleri oluşur ve bunlar reseptörleri kovalent bağ oluşturmak suretiyle kapatırlar. Böylece fenoksibenzamin kompetitif–olmayan tipte bir antagonizma yapar (bkz. 11. Konu). Fenoksibenzamin'in yaptığı antagonizmanın diğer özelliklerine Kitabın 2. Baskısının 3. Cildinde değinilmiştir. Fenoksibenzamin, reseptörleri geri-dönüşsüz (irreversibl) bir şekilde bloke ettiği için, yaptığı sempatolitik etkinin zamanla ortadan kalkması, bloke olanların yerine yeni reseptörlerin sentez edilmesi suretiyle olur. Böyle bir özellik diğer alfa–blokör ilaçlarda yoktur. Fenoksibenzamin α – reseptörlerden başka, histamin, serotonin ve asetilkolin reseptörlerini de bloke eder. Fenoksibenzamin'in karbonyum türevine dönüşmesi 1–2 saatlik bir zaman aldığından, geri-dönüşsüz blok bu kadarlık **latent periyod**dan sonra başlar; o başlayana kadar geri-dönüşlü tipte kısa süreli bir blok yapar.

İzole organlarda yapılan incelemelerde ortama fenoksibenzamin ilave edilmeden önce, noradrenalin veya başka bir agonist ya da kompetitif tipte bir α –reseptör blokörü (fentolamin gibi) ilave edilirse bu ilaçlar reseptörleri fenoksibenzamin tarafından devamlı kapatılmaya karşı korurlar ve onun bloke edici etkisini azaltırlar. Deneysel farmakoloji yönünden önemi olan bu olaya **reseptör koruma olayı** denir.

TABLO 74.1

Bazı alfa–adrenerjik reseptör blokörlerinin α_1 ve α_2 – reseptörlere karşı selektiviteleri

α_1'e selektif blokörler	α_2'ye selekif blokörler	Hem α_1 ve hem de α_2'yi bloke edenler (selektif olmayanlar)[2]
Prazosin	Yohimbin	Fenoksibenzamin
Terazosin	Rovolsin	Fentolamin
Doksazosin	Korinantin	Tolazolin
Alfuzosin	Piperoksan	Ergot alkaloidleri
Trimazosin		
Labetolol[1]		

1. Labetolol β–adrenerjik reseptörleri de bloke eder.
2. Bu gruptaki ilaçlar her ne kadar alt–tipe selektif değilseler de α_1'ler üzerindeki blokör etkileri, α_2'ler üzerinden fazladır.

Fenosibenzamin'in adrenerjik sinir ucu üzerinde de etkileri vardır: (i) Noradrenalin'in sinir ucu tarafından gerialımını (re–uptake'ini, diğer adıyla $uptake_1$ olayını) inhibe eder. Ayrıca ekstranöronal alımı (uptake'i, $uptake_2$'yi) de azaltır. (ii) Sinir stimülasyonu sırasında her bir stimulusun salıverdiği noradrenalin miktarını artırır; bu etki adrenerjik sinir ucunda bulunan ve nöromediyator salıverilmesini inhibe eden presinaptik α_2– adrenerjik otoreseptörlerin bloke edilmesine bağlıdır.

Yukarıdaki iki etki sonucu oluşan noradrenalin salıverilmesindeki artma bazen efektör hücredeki reseptör blokajına üstün gelir ve fenoksibenzamin sempatik sinir stimülasyonuna bağlı etkiyi (örneğin damarlardaki vazokonstriksiyonu) azaltacağı yerde potansiyalize eder. Bu paradoksik durum, deneysel olarak özellikle sinirin düşük frekanslı stimuluslarla stimülasyonu halinde görülür.

Aşağıda fenoksibenzamin için belirtilen farmakolojik profil esas olarak **diğer alfa–reseptör blokörleri için de geçerlidir.**

Farmakolojik Etkileri

Kardiyovasküler sistem: Damarlardaki α –adrenerjik reseptörlerin blokajı sonucu, bu konunun başlangıcında belirtildiği şekilde alfa reseptör blokörü ilaçlar vazodilatasyon ve ortostatik hipotansiyon yaparlar. Sempatomimetik ilaçların kan basıncını yükseltici etkisini azaltırlar; azaltma çeşitli ilaçlar için farklılık gösterir: (i) **Noradrenalin** gibi esas olarak α–adrenerjik reseptörler aracılığı ile kan basıncını etkileyen, β_2– reseptörler üzerindeki etkisi zayıf olan sempatomimetik ilaçların presör etkisi sözkonusu blokör ilaçlar tarafından belirgin şekilde azaltılır. (ii) **Adrenalin** gibi α– ve β_2– adrenerjik reseptörleri aynı derecede güçlü bir şekilde etkileyen yani hem vazokonstriktör ve hem de maske edilmiş vazodilatör etkisi olan ilaçların presör etkisi ortadan kaldırılır; vazodilatör etki egemen duruma geçirilir ve fenoksibenzaminden sonra verilen adrenalin kan basıncını artıracağı yerde düşürür. Bu olaya **adrenalin etkisinin tersine çevrilmesi** ("adrenaline reversal") adı verilir. Fenoksibenzamin'den sonra propranolol verilirse adrenalin'in yaptığı kan basıncı düşmesi ortadan kalkar. (iii) Hidoksiamfetamin ve efedrin gibi, presör etkisi büyük kısmı bakımından kalp stimülasyonuna (kalp debisinin artmasına) bağlı olan sempatomimetik ilaçların yaptığı kan basıncı yükselmesi fenoksibenzamin tarafından fazla azaltılmaz.

Fenoksibenzamin'in tek bir dozunun yaptığı kan basıncı düşmesi iki saat içinde maksimuma erişir, daha sonra giderek azalır ve 3–4 gün kadar devam eder. İlaç hergün verildiği takdirde kümülatif etki gelişir ve kan basıncı yaklaşık bir haftada en düşük düzeye erişir.

Çeşitli **damar yataklarındaki kan akımı,** oluşan vazodilatasyonun derecesi ile arteriyel kan basıncındaki düşmenin derecesine bağımlı olarak değişir. Genellikle bütün damar yataklarında kan akımı fenoksibenzaminden sonra artar. Hipovolemi varsa α– adrenerjik reseptör blokajı kan basıncını çok fazla düşürdüğünden böbrek, splanknik, koroner ve serebral damar yataklarından geçen kan akımı azalabilir. Çizgili kaslardan geçen kan akımı daima artar. Ciltten geçen kan akımı, özellikle kişinin soğuk ortamda kalması sonucu cilt damarları belirgin derecede büzülmüşse, fenoksibenzamin tarafından artırılır. Burun mukozasındaki vazodilatasyon ve bunun sonucu gelişen şişme nedeniyle burun tıkanıklığı olur.

Kan basıncını düşürmesi, fakat kalbin β–reseptörlerini bloke edememesi nedeniyle fenoksibenzamin belirgin bir refleks **taşikardi** yapar. Halojenli hidrokarbon türü genel anesteziklerin kalbi katekolaminlere duyarlı kılması sonucu oluşan aritmiler, fenoksibenzamin tarafından önlenir. Bu olayda, ilacın katekolaminlere bağlı kan basıncı yükselmesini inhibe ederek myokard üzerindeki stresi kaldırmasının ve belki de, kalpte bulunan ve katekolaminlerin yaptığı aritmilerden kısmen sorumlu olduğu gösterilen α–adrenerjik reseptörleri bloke etmesinin katkısı vardır.

Yatar ya da oturur durumdan ayağa kalkarken, refleks sonucu artan **sempatik tonus** bazı damar yataklarını büzmek suretiyle kanın vücudun alt kısımlarında göllenmesini önler ve böylece **kan basıncının postüral homeostazını** sağlar. Alfa-reseptör bloke edici ilaç alanlarda ise bu adaptif düzenleme olanaksızdır ve postür değiştirilmesi kan basıncı düşüklüğünün belirgenleşmesine neden olur. Bu tip, hipotansiyon, **postüral veya ortostatik hipotansiyon** adını alır. Damarlar üzerindeki sempatik tonusu azaltan bütün ilaçlar, sempatik sistemi hangi düzeyde (α– reseptör, adrenerjik sinir ucu, sempatik gangliyon veya SSS'deki vazomotor merkezler) etkilerlerse etkilesinler, postüral hipotansiyon oluşturabilirler. Bu tür ilaçların yatar durumdaki bir hastaya verildikleri zaman oluşturdukları hipotansiyon pek belirgin olmayabilir. Bu hastalar birden ayağa kalktıkları zaman kan basıncının aşırı düşmesi nedeniyle baş dönmesi veya bayılma (senkop) yapabilirler.

Alfa–adrenerjik reseptör blokörlerinin yaptığı hipotansif etki, postürle ilgili durum dışında **aşağıdaki durumlarda da fazlalaşır:** (i) **Hipovolemi:** Bu durumu telafi etmek için aşırı sempatoadrenal etkinlik oluşmuştur, damarlar üzerindeki sinirsel ve hormonal sempatik tonus fazlalaşmıştır. Aşırı tonusun ilaçla düşürülmesi aşırı hiptansiyon yapabilir. (ii) Fizyolojik mekanizmaların aktivasyonu sonucu bazı **damar yataklarının genişlemiş olduğu durumlar:** Ekzersiz esnasında çizgili kasların damar yatakları genişlemiştir. Sıcak bir ortamda bulunan bir kimsede cilt damarları genişlemiştir. Hele kişi sıcak ortamda efor yapıyorsa daha geniş bir alanda vazodilatasyon vardır. Hiperkapni de kardiyovasküler sistemi alfa–blokörlere duyarlı kılar. (iii) **Vazodilatasyon yapan** ve kan basıncını düşürme potansiyeli olan **ilaçların verilmesi:** Alkol, morfin ve diğer narkotik analjezikler, genel anestezikler ve antihipertansif ilaçlar bu ilaçlara örnek oluşturur. (iv) **Myokard infarktusu:** Myokarddaki primer bozukluk nedeniyle kalp debisi azalmıştır. Hipotansiyon sonucu gelişen refleks stimülasyonla debinin artması, dolayısıyla hipotansiyonun telafi edilmesi kısıtlı ölçüde olur. (v) **Feokromositoma:**

Plazma katekolamin düzeyinin yükselmesi nedeniyle vazokonstriktör hümoral tonus artmıştır ve intravasküler hacmin azalmış olması nedeniyle hipovolemi vardır.

Alfa–blokör ilaçlar, refleks olarak meydana getirdikleri sempatik hiperaktiviteden dolayı adrenerjik sinir ucunda noradrenalin turnover'ini (sentez ve eliminasyonunu) hızlandırırlar; noradrenalin senteinde rol oynayan tirozin hidroksilaz enzimi düzeyini adaptif olarak yükseltirler.

Bu ilaçlar, kan basıncını yeterli derecede düşürmüşlerse **böbrek kan akımını azaltırlar**. Böylece glomerüler filtrasyon hızını düşürürler; fakat tubulusların su ve Na+ reabsorpsiyon kapasitesini değiştirmediklerinden fraksiyonel reabsorpsiyon artar. Bu nedenle ve refleks olarak renin–anjiotensin–aldosteron sistemini stimüle etmeleri nedeniyle **su ve tuz retansiyonu** yaparlar; bu durum kan hacmini artırması nedeniyle, söz.konusu ilaçların yaptığı hipotansiyonu azaltır ve onların hipotansif veya antihipertansif etkilerine karşı uzun süren tedavide **tolerans** gelişmesine yol açar. Aynı olay, böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltmaları nedeniyle adrenerjik nöron blokörleri için de geçerlidir.

Diğer etkileri: İrisin radyal düz kaslarının gevşetilmesi sirküler kaslar üzerindeki parasempatik tonusun egemen duruma geçmesine neden olur ve **miyozis** oluşur. Silyer kaslarda α–adrenerjik reseptörler bulunmadığından fenoksibenzamin gözün akomodasyonunu etkilemez. Seminal veziküller, vas deferens ve jenital kanalın daha distalindeki yapıların düz kaslarındaki α–adrenerjik reseptörlerinin blokajı, ejakülasyon olayının başlangıcında oluşan sempatik sinir aktivasyonunun bu yapıları etkilemesini engeller; bu nedenle **ejakülasyon** fenoksibenzamin ve benzeri ilaçlar tarafından inhibe edilir. Ereksiyona dokunmaz. Gebe olmayan uterusta sempatik sinir stimülasyonuna bağlı motilite ve tonus artması fenoksibenzamin tarafından **inhibe edilir.** Ciltte sempatik stimülasyona bağlı olarak oluşan pilomotor kasılmayı ve apokrin ter bezlerinin salgısını bloke eder.

Katekolaminlerin metabolik etkileri insanda esas olarak, β–reseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır. Sıçan ve diğer bazı memelilerde karaciğerdeki glikojenoliz dışında, katekolaminlerin metabolik etkileri fenoksibenzamin tarafından etkilenmez.

Yan tesirleri: Kardiyovasküler sistem ve böbrek fonksiyonları ile ilgili yan tesirlerine daha önce değinilmiştir. Fenoksibenzamin insanda sedasyon, letarji ve yorgunluk duyumsamaya neden olur. Yüksek dozda hızlı i.v. injeksiyonu bulantı, kusma ve motor eksitasyon oluşturur. Bu etkilerin santral sinir sistemindeki bazı nöronların alfa–reseptörlerinin blokajına bağlı olması kuşkulu görülmektedir.

Dozu ve verilişi: Fenoksibenzamin ağızdan verildiğinde mide–barsak kanalından yaklaşık % 20–30 oranında absorbe edilir. Absorpsiyon derecesi bireyler arasında farklılık gösterir. Bu yoldan başlangıçta günde iki kez 20 mg dozunda verilir, günlük doz giderek 200 mg'a kadar artırılabilir.

Tahriş yapması nedeniyle doku içine injeksiyon veya hızlı i.v. injeksiyon şeklinde verilemez. 1 mg/kg hesabıyla saptanan dozu 250–500 ml izotonik glukoz veya sodyum klorür solüsyonu içinde seyreltilerek i.v. infüzyonla verilir.

2. Ergot (çavdar mahmuzu) alkaloidleri

Ergot* (çavdar mahmuzu), **Claviceps purpurea** adlı mantarın yaşam siklusunun sklerot döneminde oluşturduğu yapıya verilen addır. Yağışlı yıllarda çavdar ve diğer tahıl türleri tarlada uzun süre bırakılırsa bunların başakları üzerinde gelişir. Birkaç cm uzunluğunda ince ve koyu renkli bir cisimdir. İçinde ergot alkaloidleri denilen ve sadece ergot'da bulunan alkaloidler ile birlikte diğer yapılarda da doğal olarak bulunabilen histamin, tiramin ve kolin gibi maddeler de vardır.

Ergot alkaloidlerinin hepsinin molekülünde **lizerjik asid** vardır. Bir grup alkaloidde adı geçen aside bir amino asid zinciri bağlanmıştır. Bunlara **peptidli (veya amino asidli) alkaloidler adı** verilir. Bir alkaloidde ise lizerjik aside bir amin bazı bağlanmıştır. Buna **aminli alkaloid** adı verilir. Ergot'da bulunan aminli alkaloid **ergonovin** (ergometrin, ergobazin) dir.

Amino asidli alkaloidler **ergotoksin** ve **ergotamin**'dir. Amino asidli alkaloid molekülleri, aminli alkaloidinkine göre daha büyüktür ve daha az lipofiliktir. Amino asidli alkaloidleri hidrojenlendirmek suretiye bunların dihidro türevleri olan **dihidroergotoksin** (dihidroergokriptin, dihidroergokristin ve dihidroergokornin karışımı) ve **dihidroergotamin** elde edilir.

Amino asidli alkaloidler ağız yolundan alındıklarında mide–barsak kanalından yaklaşık % 10–20 oranında absorbe edilirler; karaciğerde önemli ölçüde presistemik eliminasyona uğrarlar. Eliminasyonlarında CYP3A4 enzimi rol oynar. Sistemik biyoyararlanımları düşüktür ve bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Ağızdan verilen dozları parenteral dozlarının 5–10 katıdır. Bunlar eritromisin ve benzerleri gibi CYP3A4 enzimi inhibitörleri ile etkileşme gösterirler; adıgeçen ilaçlarla birlikte alınan oral ergotaminin biyoyararlanımı ve toksisitesi artar, uzun süren kullanılışta kronik ergot zehirlenmesi (ergotizm) ortaya çıkabilir. Ergonovin ise gastrointestinal kanaldan tam olarak absorbsiyona (biyoyararlanıma) uğrar.

Ergotamin ve dihidroergotamin'in en önemli kullanılış yeri akut migren nöbetinin tedavisidir. Bu indikasyonda 1990'larda serotonin 5-HT_1 agonistlerinin (triptanların) kullanıma girmesine kadar en etkili tek tedavi araçlarıydı. Triptaların çıkmasıyla ikinci sıraya düşmüşlerdir. Ergonovin ve metilergonovin obstetrikte oksitoksik (uterus büzücü) olarak kullanılır.

* Fransızca bir sözcüktür ve ergo diye okunur.

Temel etkileri

Ergot alkaloidleri serotonerjik, α–adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerinde karmaşık etki gösterirler. Doza, koşullara ve etki yerine göre parsiyel agonist veya tam antagonist gibi hareket ederler.

Amino asidli ergot alkaloidlerinin **temel farmakolojik etkileri** şunlardır:

(i) Düz kasları büzücü etki: Damar düz kasları ve uterus düz kasları üzerinde belirgin büzücü etki gösterirler. Diğer düz kaslar üzerindeki etkileri belirgin değildir. Ergot alkaloidlerinin yaptığı vazokonstriksiyon büyük kısmı itibariyle alkaloidlerin damar düz kaslarında α–adrenerjik reseptörleri ve serotonin reseptörlerini aktive etmelerine bağlıdır. Arterlerde özellikle serotonin reseptörlerini, venlerde ise özellikle α–adrenerjik reseptörleri etkilerler. Ergot alkaloidlerinin serotonerjik nitelikteki büzücü etkisinde serotonin 5–HT_1 türü (özellikle 5–$HT_{1B/D}$) reseptörler rol oynar. Ergot alkaloidlerinin kapasitans damarlarındaki (venüllerdeki) büzücü etkileri (venokonstriktör etki), rezistans damarlarındakinden (arteriyollerdekinden) daha belirgin olur. Bazı damar yataklarının endotelinde 5–HT_1 türü reseptörleri aktive ederek vazodilatör etkili nitrik oksid salıverilmesini artırırlar; bu, vazokonstriktör etkilerini kısmen tamponlayabilir. **Serotonin reseptörleri üzerindeki etkileri, parsiyel agonist niteliğindedir.**

(ii) Alfa–adrenerjik reseptör blokajı: Damarların α–adrenerjik reseptörleri ufak dozdaki ergot alkaloidleri ile bloke edilir. Bu duruma göre ergot alkaloidleri **α–reseptörler üzerinde parsiyel agonist etkinlik** gösterirler. Blokör etkinlik adrenerjik etkenlerle büzülmüş olan damarlarda egemen duruma gelir ve söz konusu ilaçlar bu koşullarda vazodilatasyon yaparlar.

(iii) Sinirsel ve endokrin etkiler: Beyin sapında vazomotor merkezi inhibe ettiklerinden santral sempatolitik etki yaparlar. Bu durum adı geçen yerlerdeki nöronların α_2– adrenerjik reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır. Buna **klonidin–benzeri etki** (bkz. 38.Konu) denilir.

Beyindeki nöronların ve ön hipofizdeki endokrin hücrelerin dopamin D_2 reseptörlerini aktive ederler; bu reseptörlerin de parsiyel agonistidirler. Bu etkiye bağlı olarak beyin sapında **chemoreceptor trigger zone** (CTZ)'nin **stimülasyonu** sonucu yüksek dozda bulantı, kusma yaparlar. Bu etkinlik bromokriptinde belirgin derecededir (bkz. 69. ve 84. Konu). Bromokriptin ve benzeri türevler ön hipofizde dopamin D_2 reseptörlerini stimüle ederek **prolaktin salgılanmasını inhibe ederler ve prolaktinoma tedavisinde kullanılırlar.** Büyüme hormonu salgılanmasını da dopaminerjik etkileri ile azaltırlar (bkz. 84. Konu). Ayrıca Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılır (bkz. 69. Konu). Aynı indikasyonlarda kullanılan **lizurid, pergolid** ve **kabergolin** gibi ergot türevi ilaçlar (ergolinler) de vardır. Adıgeçen hastalığın tedavisinde kullanılan diğer bazı ilaçlar etkileri bakımından bunlara benzer, fakat yapıca ergot türevi değildirler.

Sedasyon oluştururlar; solunum merkezini ve termoregülatör merkezi inhibe ederler. Kalp ile ilgili vagus çekirdeğini stimüle ederler. Bu etkileri ve sempatik tonusu azaltmaları bradikardiye neden olur. SSS'de serotonerjik reseptörleri de etkileyebilirler.

Sempatik sinir sisteminde adrenerjik sinir uçlarındaki (presinaptik) α_2– adrenerjik otoreseptörleri aktive ederek, bu sinirlerin stimülasyonu sonucu salıverilen noradrenalin miktarını azaltırlar. Ergot alkaloidlerinin bazı durumlarda vazodilatasyon yapmalarında bu etkilerinin de katkısı olabilir. Sinir ucundaki α_2– adrenerjik reseptörleri aktive etme yönünden ergotamin, klonidine oranla 5 kez daha güçlü bulunmuştur.

Kardiyovasküler etkileri: Ergotamin ve ergotoksin belirgin **vazokonstriktör etkinlik** gösterirler. Bu etkilerinin gücü damar yatağının yerine göre değişir. Bazı damar yataklarında (örneğin çizgili kaslarda) venülleri, arteriyollere göre daha fazla büzerler. Dihidroergotamin ciltteki venülleri de güçlü bir şekilde büzer.

Kan basıncı üzerindeki etkileri damar tonusuna göre yön değiştirir. Spinal hayvanda veya derin anestezi altındaki hayvanda olduğu gibi kan basıncının bazal düzeyi düşükse, ergotamin ve ergotoksin kan basıncını yükseltir ve bu etkileri uzun sürer. Kan basıncının bazal düzeyi yüksekse veya hayvan deneysel olarak hipertansif yapılmışsa, kan basıncında uzun süren düşme yaparlar; ancak i.v. verildiklerinde başlangıçta kısa süreli bir yükselme yapabilirler.

Dihidroergotamin'in yaptığı kan basıncı yükselmesi ergotamin'in yaptığından daha az olur. Dihidroergotoksin ise santral etkisinin ve α–reseptörleri bloke edici etkisinin görece güçlü olması nedeniyle kan basıncını genellikle düşürür. Ergonovin, vazokonstriktör etkisi hafif olduğu için kan basıncında belirgin bir yükselme yapmaz.

Ergotamin ve dihidroergotaminin, damar yataklarında yaptıkları bölgesel etkiye Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir. Dihidroergotamin'in insanda venöz tonusu % 150–200 oranında artırdığı, periferde toplanmış kanın 350 ml'ye kadar varan bir kısmını venokonstriksiyon sonucu, mobilize edebildiği ve venöz kan akımının hızını yaklaşık iki katına çıkardığı bulunmuştur. Bu özelliği nedeniyle dihidroergotamin injeksiyonu, derin ven trombozunun profilaksisi ve tedavisi için heparine yardımcı olarak kullanılır (bkz.45. Konu).

Ergot alkaloidlerinin damarlarla ilgili bir diğer etkileri, yüksek dozda veya uzun süren uygulamada **kapiler endotelini zedelemeleri,** endotel hücrelerinde şişmeye neden olmaları ve sonunda mikrotrombuslar oluşturmalarıdır. Uzun süre kullanıldıklarında vazokonstriktör etkileri ve kapiler endotelini zedelemeleri nedeniyle ekstremitelerin uçlarında **gangrene** neden olabilirler. Horozlara yeterli dozda i.v. verildiklerinde ibikte önce syanoz ve sonra gangren yaparlar; bu etkilerinden eskiden ergot preparatlarının biyoesey testi olarak yararlanılırdı.

Ergot alkaloidleri, belirgin bir vazokonstriksiyon ve kan basıncı yükselmesi oluşturmayan düşük dozda verdikleri zaman bile, **bradikardi** oluştururlar.

Adrenalin'in yaptığı kan basıncı yükselmesini **tersine çevirirler.** izoproterenol'un yaptığı kan basıncı düşmesi de ergotamin ve ergotoksin tarafından tersine çevrilir. Bu ola-

TABLO 74.2

Doğal ergot alkaloidlerinin, temel etkileri ve gastrointestinal kanaldan absorpsiyon dereceleri bakımından karşılaştırılması[1]

Alkaloid	α–Reseptör blokajı	Vazokonstriksiyon	Oksitosik etki	SSS'ne etki	Gİ absorpsiyon derecesi
Ergotoksin	+++	+++	++[1]	+++	%10–20
Ergotamin	++	+++	+++[1]	+++	%10–20
Ergonovin	—	+	+++	+	%100

1. Parenteral yoldan verildiklerine göre değerlendirilmiştir. Oral yoldan etkinlikleri düşüktür. Hangi yoldan verilirlerse verilsinler oksitoksik etkileri yaklaşık 20 dakikalık latent periyoddan sonra belirir.

yın mekanizması Kitabın 12. Baskısında açıklanmıştır (bkz. s. 999).

Uterus düz kası üzerine etkileri: Oksitosik etki diye adlandırılan uterusu büzücü ve onun motilitesini artırıcı özelliklerine ergonovin'den söz ederken 85. Konuda değinilmiştir.

Diğer düz kaslar üzerine etkileri: Damar ve uterus düz kası dışında kalan düz kaslar üzerinde **büzücü etkileri genellikle güçlü değildir.** Mide–barsak kanalının tonus ve motilitesini artırabilirler, spazm yapabilirler. Bronş düz kasları üzerinde belirgin bir büzücü etki yapmazlar. İris düz kasları üzerindeki etkileri de belirgin değildir.

Ergotamin tartrat ve dihidroergotamin tartrat

Ergotamin tartratın en önemli farmakolojik özelliği güçlü bir vazokonstriktör ilaç olmasıdır. Dihidroergotamin'in vazokonstriktör etkisi, ergotamininki kadar güçlü değildir; bu ilaç venülleri, arteriyollere oranla çok daha fazla büzer. Ergotaminin **antimigren etkinliği,** bir serotonerjik ilaç olan sumatriptanınkine yaklaşık olarak eşittir; ancak yan tesir riski bakımından ondan daha güvenli değildir. Bu iki ilaç akut migren nöbeti tedavisinde birinci sıra ilaçlar olan triptanların daha ucuz olan alternatifidir. Triptan türü ilaçların çıkmasıyla (bkz. 87. Konu) ergot türevi ilaçların migrende kullanımı önemli ölçüde azalmıştır.

Ergotamin'in tek başına preparatı yoktur. Analjezik ilaçlara yanıt vermeyen akut migren nöbetinin tedavisinde, 1 mg ergotamin tartrat ve 100 mg kafein içeren tablet şeklindeki preparatı (Cafergot gibi) ve benzerleri kullanılır. Nöbet başlarken, gecikmeden, ilk kullanılışında önce 2 tablet, yanıt yoksa yarım saat sonra 1 tablet daha alınır. Daha sonraki nöbetlerde, gerekirse 3 tabletle başlanır. Yirmi dört saatte toplam 4-6 tabletten fazla alınmaz, yukarıdaki uygulama 4 günden önce tekrarlanmaz; haftada 10 tabletten fazla alınmamalıdır. Bir analjezikle birlikte ergotamin tartrat ve kafein içeren Avmigran ve Ergafein adlı preparatları da vardır. Bazı ülkelerde rektal kullanıma özgü, 2 mg ergotamin ve 100 mg kafein içeren süpozituvar şekli de pazarlanmıştır; ayrıca 2 mg ergotamin ve 100 mg kafeine ek olarak 50 mg siklizin (antiemetik) içeren tableti de yapılmıştır.

Dihidroergotamin'in Türkiyede sadece burunda absorpsiyona bırakılan nazal sprey şekli bulunur (Neomigran). Analjezik ilaçlara (bkz. s. 1002X) yanıt vermeyen akut migren nöbetinin tedavisi için kullanılır. Burun mukozasından, mide-barsak kanalından olduğuna göre daha iyi absorbe edilir ve sistemik biyoyararlanımı yeterli düzeyde olur. Sprey şekli ml'de 4 mg dihidroergotamin mezilat (metilsülfat) ve 10 mg kafein içerir. Migren nöbeti tedavisinde nöbet başlarken, gecikmeden, sprey her bir burun deliğine bir kez püskürtülür (bir sıkımında 0.25 mg dihidroergotamin vardır), alınan yanıta göre gerekiyorsa 15 dakika ara ile bir veya iki sıkım daha yapılır. En fazla 4 sıkım (2 mg dihidroergotamin) yapılır. Bu sıkım dizisi 8 saatten önce tekrarlanmaz.

Dihidroergotamin heparin ile birlikte alt ekstremitelerde derin ven trombozunun ve ona bağlı akciğer embolizminin önlenmesi içinde de kullanılabilir (bkz. 45.Konu); bu indikasyondaki temel etkisi venülleri büzerek onların içinden geçen kan akımını hızlandırması ve böylece stazı önlemesidir. Bu indikasyonda kullanıldığında da gangren yapabildiği bildirilmiştir.

Ergonovin maleat ve metilergonovin maleat: Oksitosik olarak kullanılan ergonovin ile metil türevi olan metilergonovine 85. Konuda değinilmiştir. Ergonovin güçlü oksitosik etkinlik gösteren ergot alkaloididir. Aynı zamanda, damar büzücü etkinliği, alfa–blokör ve dopaminerjik etkinliği en düşük olan alkaloiddir.

Yan tesirleri: Ergot alkaloidleri sıklıkla bulantı ve kusma yaparlar, buna diyare ve karın ağrısı eşlik edebilir. Bu durum doz artırılmasını engelleyen faktörlerden biridir. Kaslarda kramp yapabilirler.Yüksek dozda, konfüzyon hali ve bilinç kaybına neden olabilirler. Yaygın vazokontriksiyon nedeniyle ekstremitelerde soğuma ve parestezi ve koroner kan akımında azalma oluştururlar. Nabızda hızlanma ve zayıflama yaparlar. Uzun süre kullanılmaları halinde **kronik ergot zehirlenmesi (ergotizm)** gelişebilir. Ergotizmin başlıca belirtileri ekstremitelerde uçlardan başlayan gangren ve SSS'i belirtileridir. Sonuncular arasında bulantı, kusma, başağrısı, başdönmesi, konfüzyon, miyozis ve çeşitli tipte paresteziler bulunur. Ergotizmin tedavisi için antidot olarak nitrogliserin infüzyonu (bkz. 40. Konu) uygulanır; sodyum nitroprusiyat da kullanılabilir. Son ilaç hipertansif kriz tedavisi için açıklanan şekilde uygulanır (bkz. 38. Konu).

Ergot alkaloidleri, gebelerde, düşüğe neden olduklarından kullanılmamalıdır. Periferik damar bozukluğu veya serebrovasküler hastalık olan hastalarda, karaciğer yetmezliği ve koroner kalp hastalığı olanlarda da kontrindikedirler. Sepsis hali bu ilaçların gangren oluşturmasını kolaylaştırdığından böyle hastalarda dikkatli olunmalıdır. Uzun süre periyodik olarak sık (haftada bir günden fazla)

TABLO 74.3
Oralı (klasik) ve orasız (bayağı) migrenin basitleştirilmiş tanı kriterleri[1]

1. Orasız migren (olguların yaklaşık 1/3'ü
— Nöbetler 4-72 saat sürer
— Başağrısının aşağıdaki 4 karakteristiğinden en az ikisi bulunur:
— tek taraflı
— pulsasyonlu
— orta veya çok şiddetli (işten alıkoyabilir)
— hareketle artar.
— Ayrıca aşağıdakilerden en az biri eşlik eder:
— bulantı veya kusma
— fotofobi
— fonofobi

2. Oralı migren (olguların yaklaşık 2/3'ü)
— Bir veya daha fazla sayıda kısa süreli fokal nörolojik bozukluğa bağlı olarak ora belirtileri (metne bak.)
— Ora belirtilerinin giderek (en az 4 dakika içinde) artması ya da bir belirtiyi diğerinin izlemesi
— Ora belirtilerinin 4-60 dakika kadar sürmesi
— Başağrısının ora sürerken ya da ondan sonra 60 dakika içinde başlaması

1. Ferrari, 1998'den alınmıştır.

kullanımı, ilaca bağlı başağrısı (ergot başağrısı) riskini artırdığından tavsiye edilmez.

Migren, tedavisi ve ergot alkaloidlerinin yeri

Migren şiddet, sıklık ve devam süresi bakımından büyük değişkenlik gösteren ve nükseden başağrısı krizleri ile kendini belli eden genellikle ailesel olan bir hastalıktır. Sıklıkla tek taraflıdır ve genellikle gastrointestinal bozukluklar (bulantı, kusma, bazen anoreksi ve nadiren diyare) eşliğinde olur. Genellikle birkaç saatten bir güne kadar sürer. Şiddetli olduğunda zonklayıcı nitelikte olur. Fokal nörolojik belirtilerin bulunup bulunmamasına göre **iki tipi** ayırt edilir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde görülen **klasik migren**'de kısa süreli fokal nörolojik bozukluklar olur ve bunlar migrenin genellikle başağrısından önce gelen ve 4–60 dakika kadar süren **ora dönemini** teşkil ederler. Ora belirtileri genellikle (%99) görsel niteliktedir, skotom ve hemianopsi olabilir. Seyrek olarak bir kolda veya yüzün bir yanında parestezi ve keçelenme ya da göz kaslarında parezi şeklinde olur. Oranın beyinde gelişen "yayılan depresyon (spreading depression)" olayına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bu olay sırasında beyin korteksinde dakikada 2-3 mm hızında oksipitalden frontala doğru yayılan bir depolarizasyon dalgası oluşur, geçtiği yerdeki nöronlarda depresyon ve **yerel-kan akımında azalma** (hipoperfüzyon) yapar; ancak bundan önce çok kısa süreli yerel hipereksitasyon ve hiperemi oluşur. Bu olayın beyin sapının yukarı kısmında **"migren jeneratörü"** olarak kabul edilen bir alanda gelişen eksitasyon ile tetiklendiğine inanılmaktadır. Bu alanda eksitasyona yerel kan akımı artması eşlik eder. Kortikal yayılan depresyonun trigeminovasküler sistemi aktive ederek dura'da **nörojenik iltihaba (inflamasyona)** yol açtığı ve bunun da başağrısına neden olduğu sanılmaktadır.

Başağrısı dönemine girildiğinde, daha önce (ora döneminde) arteriyoler spazm olan bölgede reaktif nitelikte vazodilatasyon (hiperemi) oluşur. Ancak eski varsayımların aksine başağrısının tetikleyicisi, hipereminin başlaması değildir; çünkü bölgesel kan akımı incelemeleri başağrısı başladıktan sonra hipoperfüzyonun bazı hastalarda bir süre daha devam edebildiğini göstermiştir. Ayrıca bölgesel hiperemi başağrısı geçtikten sonra da bir süre daha devam edebilir. Ora belirtilerinin ve başağrısının şiddeti, bölgesel hipoperfüzyonun ve ardından gelen hipereminin derecesi ile genellikle orantılıdır. Nitrogliserin gibi hızlı etkili güçlü vazodilatör bir ilacın migren nöbetini tetiklemesi migren nöbetinde vazodilatasyon oluşması lehinde bir bulgudur. Ancak bu ilacın vazodilatasyonla birlikte kan akımında artma yapmadığı bulunmuştur (Silberstein, 2008). Olguların çoğunda ora belirtileri ve başağrısı tek taraflıdır; 1/3'ünde ise iki taraflı olur.

Migren olgularının büyük kısmını oluşturan (2/3) **bayağı migren** (common migraine)'de ora bulunmaz; belirtileri Tablo 74.3'te gösterilmiştir. Bu tür migrende nöbetten önce bölgesel kan akımında belirgin bir değişme olmadığı gösterilmiştir. Bu iki tipten birine dahil edilen hastalar seyrek de olsa bazen diğer tipe uyan bir nöbet gösterebilirler.

Nörojenik iltihap, trigeminovasküler sistemin aktivasyonu sonucu dura'daki trigeminus aferentlerinin uçlarından kalsitonin geni ile ilişki peptid (calcitonin gene-related peptide, CGRP), P maddesi ve nörokininler gibi vazodilatör etkili ve ağrı ve inflamasyon yapıcı (aljezik) peptid nörotransmiterlerin (bkz. 54. Konu) salıverilmesine bağlı olabilir.

Ergot alkaloidlerinin ve sumatriptan ile benzeri triptanların başağrısını aşağıdaki **3 temel etki ile geçirdikleri** ileri sürülmüştür: (i) Trigeminus aferentlerinin uçlarındaki serotonin 5-$HT_{1B/D}$ reseptörlerinin aktivasyonu sonucu nörojenik iltihap mediyatörlerinin salıverilmesinin azaltılması. (ii) Beyin sapının alt kısmındaki trigeminus kaudal nukleusundaki nöronların serotonin 5-$HT_{1B/D}$ reseptörleri-

ni aktive ederek nöronal eksitabilitenin inhibisyonu. (iii) Nörojenik iltihap bölgesindeki meninjeal (dural ve pial) damarların, serotonin 5-$H_{1B/D}$ reseptörlerinin aktivasyonu ile büzülmesi ve bunun sonucu iltihabın bir öğesi olan plazma proteini ekstravazasyonunun (damar dışına protein sızmasının) önlenmesi. Sumatriptan ve benzeri ilaçlara 87. Konuda değinilmiştir.

Migrene karşı etkili olan ilaçlar akut krizlerin **profilaksisi veya tedavisi** için kullanılırlar. Eğer nöbetler ayda bir kez veya daha seyrek ortaya çıkıyorsa ilaçla profilaksi yapılması gerekmez, **sadece nöbetlerin tedavisi** ile yetinilir. Eğer nöbetler daha sık oluyorsa profilaksi uygulanır.

Migren tedavisi: Genel anlamda migren tedavisi denilince: (i) akut nöbetlerin önlenilmesi için uzun süre düzenli ilaç verilerek yapılan **profilaksi** ve (ii) haberci (prodromal) belirtilerin ortaya çıkması sonucu nöbetlerin gelmek üzere olduğunun anlaşılması üzerine ilaca başlanarak yapılan **akut migren nöbetinin tedavisi** anlaşılır. Bu iki yaklaşıma aşağıda kısaca ayrı ayrı değinilmiştir:

a) Akut migren nöbetlerinin profilaksisi: Migren nöbetleri sık değilse profilaksi gibi uzun süre düzenli ilaç verilmesi yaklaşımı rasyonel değildir. Nöbeti tetikleyen etkenler (uykusuzluk, aşırı stres ve alkol, nitratlar ve oral kontraseptifler gibi) mümkün olduğu kadar düzeltildikten sonra bir ay içinde 2 veya daha fazla nöbet ortaya çıkıyorsa özellikle nöbetler hastayı iş yapamaz duruma getirecek kadar şiddetliyse, ilaçla profilaksi indikedir. Bunun için pizotifen (ve yanıt vermeyen olgularda siproheptadin) gibi serotonin reseptör antagonistleri (bkz. 87. Konu), beta-blokörler, trisiklik antidepresanlar ve bir antiepileptik ilaç olan sodyum valproatlar olan gabapentin, topiramat ve kullanılır. Hepsi de ağızdan verilir. Klonidin (bkz. 38. Konu) ve serotonin reseptör antagonisti mefizerjid de kullanılabilir; ancak yan tesirlerinin yarattığı sakıncalar nedeniyle tercih edilmezler.

İlk denenmesi gereken ilaç **pizotifen**'dir. Başlangıçta geceleri ağızdan 0.5 mg verilir, sonra günde 2 kez 0.5 mg dozunda verilir, daha sonra dozlam günde 3 keze çıkartılır (günlük maksimum dozu 3 mg'dır). Bu ilaç profilaksi amacıyla kullanılan ilaçlar arasında yan tesiri en az olan gibi gözükmektedir.

Pizotifen ile sonuç alınamadığı takdirde beta-blokörler uygulanır. Bunların yan tesirlerinin fazlalığı ve görece fazla sayıda ilaçla etkileşme potansiyelleri kullanımlarını kısıtlar. İçlerinde en tercih edilen **propranolol**dur (bkz. 43. Konu). Başlangıçta günde 2-3 kez 20-40 mg verilir. İdame dozu günde 80-160 mg'dir. Propranolol yerine metoprolol ve timolol da kullanılabilir; diğer bazı beta-blokörlerin (örneğin alprenololun) profilaktik etkinliği yoktur.

Trisiklik antidepresanlardan **amitriptilin** başlangıçta geceleri 10 mg verilir; sonra, alınan yanıta göre doz günde 75 mg'a kadar artırılabilir. Sedatif etki de yapar. Bu gruptan nortriptilin imipramin veya diğer trisiklik ilaçlar da kullanılabilir. **Sodyum valproat** günde iki kez 300 mg dozunda verilebilir. **Siproheptadin** (bkz. 87. Konu) hem serotonin ve hem de histamin reseptör antagonistidir ve damarların voltaja-bağımlı kalsiyum kanallarını bloke eder. Başlangıçta günde 1 kez 4-8 mg verilir; alınan yanıta ve hastanın dayancına göre 4-6 saatte bir 4 mg'a kadar artırılabilir. Diğer bir antiepileptik ilaç olan topiramat da profilaksi için yararlı olabilir.

Migren profilaksisinde kullanılan **ilaçları kesmek** gerektiğinde bunu birden yapmak nöbete yol açabilir; bu nedenle ilaç, dozu giderek azaltılmak suretiyle kesilmelidir.

"Cluster" başağrısının profilaksisi için metizerjid, glukokortikoidler (örneğin günde 60 mg prednizon), verapamil, klorpromazin, lityum ve bir monoamin oksidaz inhibitörü olan fenelzin başarılı bulunmuştur; bu amaçla propranolol ve trisiklik antidepresanlar etkili bulunmamıştır.

b) Akut migren nöbetlerinin tedavisi: Migren nöbetlerinin tedavisi için ilaca mümkün olduğu kadar erken (ora ile başlayan olgularda daha ora döneminde) başlanmalıdır. Nöbet (kriz, "atak") başladıktan sonra verilen ilacın başağrısını geçirme ve süresini kısaltma şansı, gecikme ile orantılı bir şekilde azalır.

Hafif nöbetler aspirin ve parasetamol (asetaminofen) gibi steroid-olmayan (non-steroidal) antinflamatuvar ilaçlara /NSAİİ'lere, bkz. 66. Konu) yanıt verir. Migren nöbeti sırasında aşağıda belirtildiği gibi ilaç absorpsiyonu geciktiği ve azaldığı için bunların tercihan, piyasada bulunan suda-dağılabilir (dispersibl) veya suda-çözünen preparatları kullanılmalıdır. Ayrıca aşağıdakiler de dahil, aşağıda açıklandığı gibi, absorpsiyonu hızlandırmak ve artırmak için metoklopramid veya domperidon ile birlikte alınabilirler. Diğer NSAİİ'ler olan ibuprofen, flurbiprofen, naproksen sodyum, diklofenak potasyum, tolfenamik asid ve metamizol sodyum da migren nöbetinin tedavisi için kullanılır. Tolfenamik asid bazı ülkelerde sadece migren nöbetinin tedavisi için indikasyon almış bir analjezik ilaçtır.

Nöbeti analjeziklere yeterli yanıt vermeyen olgularda kullanılan birinci sıra ilaçlar serotonin 5-$HT_{1B/D}$-reseptör agonistleri, diğer adıyla **triptanlardır** (halen Türkiyede pazarlanmış olan sumatriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan ve zolmitriptan gibi). Bunlar yukarıda migren patojenezindeki rolü açıklanmış olan serotonin 5-$HT_{1B/D}$ alt-tipi reseptörleri selektif olarak bloke ederler. Dozlarına, yan tesirlerine ve diğer özelliklerine 87. Konuda değinilmiştir.

Ergotamin ve **dihidroergotamin** triptanlarınkine yakın derecede terapötik etkinlik gösteren, daha ucuz alternatiflerdir. Migren tedavisinde kullanışlarına önceki sayfalarda değinilmiştir. Orada belirtildiği gibi bu ilaçlarm bir nöbet sırasında, haftada veya ayda verilebilecek maksimum miktarları için sınır konularak dozları kısıtlanmıştır. Bu kısıtlamanın nedeni **ergotizm tehlikesi**dir. Dihidroergotamin'e yanıt veren hastaların sayısı, ergotamin'e oranla daha düşük bulunmuştur.

Migren krizi sırasında midenin boşalması ve peristaltik hareketler yavaşladığı ve absorpsiyon geciktiği ve azal-

dığı için, ağız yolundan verilen ilaçların analjezik ilaçlar da dahil etkinliği azalır; bu sakıncayı ortadan kaldırmak için ağızdan verilecek migren ilacından 30 dakika önce **metoklopromid** veya **domperidon** gibi gastrokinetik ilaç (bak 98. Konu) verilmesi tavsiye edilir.

Metoklopramid 20 mg dozunda yukarıdaki ilaçlarla birlikte süpozituvar şeklinde de uygulanabilir. Bu ilaç midenin boşalma süresini kısaltarak birlikte verilen ergotaminin veya ağızdan verilen diğer ilaçların etkisini çabuklaştırır; ayrıca bulantı ve kusmayı önler. Migren krizi sırasında damarların dopamine duyarlığı artmış olduğundan ve bu durum vazodilatasyonda rol oynayabileceğinden, metoklopramid damarların dopaminerjik reseptörlerini bloke etmesi nedeniyle de terapötik etkinlik gösterebilir.

Ergotamin ve dihidroergotamin'in nöbetleri önleyici etkisi olmadığından **migrenli hasta tarafından devamlı kullanılmamalıdır.** Ergotizm riskini fazlalaştırır. Böyle bir uygulama bazen nöbet sıklığını artırabilir. Ayrıca, devamlı kullananlarda bu ilaçları kestikleri zaman başağrısı ortaya çıkabilir ve bu durum hastayı, ilacı kullanmaya zorlayabilir. Bu nedenle bu iki ilaç migren profilaksisinde kesinlikle kontrindikedir.

Akut migren nöbetlerinin tedavisinde kullanılabilecek marjinal önemde bir ilaç **izometepten mukat**'tır. Kapsülünde bu ilacı 65 mg ve ayrıca 325 mg parasetamol içeren preparatı nöbet başlangıcında 2 kapsül ve sonra alınan yanıta göre saatte bir 1 kapsül olmak üzere 3 kapsül daha alınır.

Küme ("cluster") başağrısının akut şeklinin nöbetlerinin tedavisinde, ciltaltından 6 mg sumatriptan injeksiyonu en tercih edilen yaklaşımdır. İnjeksiyon yerine zolmitriptan veya sumatriptan nazal sprey şeklinde verilebilir. Alternatif olarak intramüsküler injeksiyonla dihidroergotamin kullanılabilir. Ayrıca %100 oksijen inhalasyonu da kısa zamanda nöbeti geçirebilir. Etkili diğer uygulamalar klorpromazin injeksiyonu ve buruna %4'lük lidokain solüsyonu damlatılmasıdır (gerekirse bundan önce bir nazal dekonjestan solüsyonu damlatılır). Kronik küme başağrısının ayda en az 15 gün baş ağrısı olan ve bu günlerden en az 8'inde baş ağrısının migren şeklinde olduğu yoğun kronik baş ağrısı olgularında tip A botulinum toksini ile profilaksi onaylanmıştır (BNF62, 2011).

Küme başağrısı atakları sık ortaya çıkıyorsa veya 3 haftadan fazla sürüyorsa ya da yeterli bir şekilde tedavi edilemiyorsa profilaksi uygulanması uygundur. Bunun için verapamil veya lityum kullanılır. Bu ilaçların kullanılmadığı veya etkisiz olduğu olgularda, uzun kullanılmasının sakıncalarına karşın metizerjid de profilaksi için kullanılabilir. Diğer bir alternatif ergotamindir. Bu ilaç her ne kadar migren profilaksisinde kontrindike ise de diğer ilaçlara yanıt vermeyen ve nöbet dönemi kısa süren küme başağrısı olgularında düşük doz (geceleri 1 mg) ergotamin haftada 6 gün 1-2 hafta verilerek denenebilir. Kısa süreli profilaksi için ağızdan prednizolon uygulaması yapılabilir.

3. Fentolamin ve tolazolin

İmidazolin türevi α– adrenerjik reseptör blokörleridir. Etkileri selektif değildir ve kısa sürelidir. Gerçekte α– reseptörler üzerinde saf bir antagonist gibi değil, parsiyel agonist gibi etki yaparlar (bkz. 9. Baskı 2. Cilt s.1215).

4. Prazosin ve benzerleri

Prazosin, damarların α_1– adrenerjik reseptörlerini selektif olarak bloke eder. α_2– reseptörlere dokunmadığından sempatik sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salıverilmesini artırmaz. Kalpte stimülasyona neden olmaz. **Alfuzosin, doksazosin, indoramin, tamsulosin ve terazosin** yapıca ve farmakolojik etki profili yönünden prazosine benzerler. Ancak eliminasyon yarılanma ömürleri çok daha uzundur; genellikle günde tek doz verilirler. Prazosin, doksazosin ve indoramin **hipertansiyon tedavisi** ve konjestif kalp yetmezliğinin vazodilatörle tedavisi için kullanılır (bkz. 38. ve 42. Konular).

Diğerleri sadece **selim prostat hipertrofisi**nde prostat düz kaslarını gevşeterek büyümüş olan prostatın, içinden geçen üretraya yaptığı baskıyı azaltmak, tıkanıklığı hafifletmek ve idrar akışını kolaylaştırmak için kullanılırlar. Bu konuda daha ayrıntılı bilgi Alfa-blokörlerin kullanılışı bölümünde verilmiştir (bkz. s. 1004).

5. Labetolol

Kardiyovasküler sistemde hem α– ve hem de β– adrenerjik reseptörleri bloke eden sentetik bir ilaçtır. Hipertansiyon tedavisinde başarılı bulunmuştur. Feokromositoma'ya bağlı hipertansiyon tedavisinde kombine etkisi nedeniyle diğer blokör ilaçlara göre üstünlüğü vardır. Antihipertansif ilaç olarak kullanılışına 38. Konuda değinilmiştir.

6. Diğer alfa–blokörler

Timoksamin (moksisilit), fenoksietilamin türevi bir alfa–adrenerjik reseptör blokörüdür. Zayıf antihistaminik etkisi de vardır. Vazospastik damar hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Ağızdan günde 4 kez 40 mg dozunda verilir; parenteral olarak 5–10 mg dozunda uygulanır.

Yohimbin, Corynanthe yohimbe ağacının kabuklarından elde edilen indolalkilamin türevi bir alkaloiddir. Ayrıca Rauwolfia serpentina bitkisinde de bulunur. Yapıca rezerpine benzer. α–adrenerjik reseptörleri ve ayrıca bazı serotonin reseptörlerini reversibl bir biçimde bloke eder. Diastereozomeri olan **korinantin** de aynı etkileri gösterir. Gerek yohimbin ve gerekse korinantin, presinaptik ve postsinaptik α_2– reseptörleri, α_1– reseptörlere oranla daha güçlü bir şekilde bloke ederler. Klonidin'in antihipertansif etkisini antagonize ederler. Yohimbin'in sempatolitik etkinliği zayıftır. Adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini artırdığından, ufak dozlarda sempatomimetik etki oluşturabilir. Kolinerjik (muskarinik) etkinliği vardır. Yukarıda belirtilen periferik otonomik etkilerine bağlı olarak penise kan girişini artırdığı ve oradan kan çıkışını

azalttığı ve böylece ereksiyonu kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür. SSS üzerinde, periferik etkinlik göstermeyen dozlarda bile stimülan etki yapar. Vazomotor merkezi stimüle eder. Somatomotor merkezleri stimüle ederek motor aktivitede artma ve tremorlar oluşturur. Anksiyeteye neden olabilir. ADH salgalanmasını artırır ve bundan dolayı diürezi inhibe eder. Afrodizyak etkisi olduğu ileri sürülmüşse de tartışmalıdır. Erektil impotense karşı günde 3 kez 5 mg dozunda ağızdan verilmektedir.

ALFA–BLOKÖRLERİN KULLANILIŞI

Alfa–adrenerjik reseptör blokörleri, sadece α–adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri, fakat β– adrenerjik reseptörleri bloke etmemeleri nedeniyle refleks taşikardi yaptıklarından sempatolitik ilaç olarak sadece kısıtlı indikasyonlarda kullanılırlar. Kan basıncında yaptıkları düşme, kalp stimülasyonuna bağlı olarak debinin artması nedeniyle kısmen kompanse edilir ve zamanla tolerans gelişir. Güçlü hipotansif etki yapmalarına karşın esansiyel hipertansiyon tedavisinde (α_1–reseptörleri selektif olarak bloke eden prazosin ve benzerleri hariç) kullanılmazlar. Sempatomimetik ilaçların yaptığı aşırı kan basıncı yükselmesine karşı kullanılabilirler.

Feokromositoma: Nadir görülen bir adrenal medulla tümörüdür; seyrek olarak adrenal dışında yerleşir ve maliny olabilir. Tümör dokusundan katekolaminler yanında nadiren VİP de salgılanır. Tümör dokusundan aşırı miktarda sürekli veya periyodik noradrenalin ve adrenalin salgılanmasından dolayı, **devamlı veya intermitent (kriz biçiminde) hipertansiyon** gelişir. Alfa-adrenerjik reseptör blokörleri bu hastalığın hem tanısı ve hem de, özel durumlarda, tedavisi için kullanılırlar.

Tanı testinde, **fentolamin** kullanılmasına, tiramin testine ve ayrıca intermitent hipertansiyon gösteren olgularda **histamin, glukagon** veya **metakolin** ile yapılan **provokasyon testleri**ne Kitabın 10. Baskısında değinilmiştir (bkz. s1138). Bu farmakolojik testlerde yanlış pozitif yanıt olasılığı az olmadığından, bugün feokromositoma tanısı için kanda katekolamin düzeyi ve 24 saatlik idrarda katekolamin veya metabolitlerinin (özellikle metanefrin ve VMA'nın) spektrofotometrik yöntemlerle ölçümü yapılır.

Feokromositomada veya hipertansif krizlerin tedavisinde alfa–blokörler tek başına veya kalp stimülasyonu belirtileri belirginse beta–blokörlerle birlikte kullanılabilir. Bu durumda **beta–blokörler kesinlikle tek başına kullanılmamalıdır;** hipertansiyonu daha da artırırlar.

Şok: Şok tedavisinin amaçlarına ve şokun tipine göre uygulanacak temel tedavi yöntemlerine 73. Konuda değinilmiştir.

Alfa–blokörler şok tedavisinde esas olarak vazodilatör etkileri nedeniyle kullanılırlar. Şok tedavisinde hemodinamik etkili ilaçlardan önce uygulanması gereken yöntem intravasküler kompartmandan kaybolan sıvının ve hemorajik şokta kanın yerine konulmasıdır. Bu nokta alfa–adrenerjik reseptör blokörlerini şok tedavisi için uygulamadan önce özellikle önem kazanır; çünkü bu ilaçlar damarlar üzerinden refleks sempatik tonusu kaldırdıklarından kardiyovasküler sistemi hipovolemiye karşı çok duyarlı hale getirirler. Bu nedenle fenoksibenzamin ve benzeri ilaçlardan önce, i.v. infüzyonla plazma hacmini genişleten solüsyonlar (bkz. 47. Konu) uygulanır; kan kaybı varsa kan verilir. Böylece dolaşan kan hacmi artırılır.

Alfa–adrenerjik reseptör blokörlerinin şoku geçirebilmelerine katkıda bulunan **temel etkileri şunlardır:** (i) Kalp debisini artırırlar ve böylece organlara sunulan kan hacmini fazlalaştırırlar ve kan akımını hızlandırırlar. (ii) Kapilerlerden geçen kan akımını artırmaları sonucu doku içine kaçmış bulunan plazma suyunu tekrar damarlar içine çekebilirler. (iii) Damar kapasitesini artırarak parenteral sıvının girişini kolaylaştırırlar ve parenteral sıvıyı daha hızlı vermeye olanak sağlarlar; ayrıca, verilen sıvının pülmoner dolaşımda birikmesini ve kalbi olumsuz şekilde etkilemesini önlerler.

Şok tedavisinde dopamin ve benzerleri gibi hem vazodilatör ve hem de kalpte pozitif inotropik etki gösteren ilaçlarla yapılan vazodilatör tedavi, günümüzde alfa–blokör ilaçlarla yapılana tercih edilmektedir; bu nedenle alfa–blokörlerin **şok tedavisindeki önemi azalmıştır.**

Vazospazmın önlenmesi: Açık kalp ameliyatlarından sonra, uzun süren vücut–dışı dolaşıma bağlı olarak çeşitli organlarda gelişen vazospazmı ve böbrek transplantasyonundan sonra görülen renal vazospazmı önlemek için preoperatif olarak fenoksibenzamin kullanılabilir.

Akut konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi: Bu durumda vazodilatör ilaçlarla yapılan tedavi yönteminde, α–adrenerjik reseptör blokörleri de kullanılabilir (bkz. 42. Konu).

Periferik damar hastalıkları: Ekstremite veya beyin damarlarının organik tıkanmalarına karşı etkisizdirler. Raynaud sendromu, akrosyanoz ve pernio gibi cilt damarlarında sempatik tonusun artmasına bağlı fonksiyonel damar tıkanıklıklarında (spastik damar hastalıklarında) yararlıdırlar (bkz.39. Konu).

Sempatomimetik ilaçların aşırı dozuna bağlı hipertansiyonun tedavisi: Alfa–mimetik veya hem alfa–mimetik ve hem de beta–mimetik etkili sempatomimetik ilaçların aşırı dozuna bağlı hipertansiyonun tedavisinde i.v. infüzyonla kullanılırlar. Feokromositoma tedavisinde olduğu gibi, bu durumda gerekirse beta–blokörler de tedaviye eklenebilir.

Selim prostat hipertrofisinin palyatif tedavisi: Hafif ve orta derecede semptomlar gösteren komplikasyonsuz olguların tedavisinde prazosin-benzeri ilaçlar kullanılır (bkz. s.1003). Daha önce değinildiği gibi hipertrofik prostat dokusundaki düz kasları gevşeterek uretra üzerindeki basıncı ve tıkanıklığı hafifletirler. İdrar akışını kolaylaştırırlar.

Selektif α_1-adrenerjik reseptörü blokörlerinden alfuzsin, doksazosin, prazosin, tamsulosin ve terazosin yukarıda değinildiği gibi selim prostat hipertrofisinin (hiperplazi-

sinin) tedavisinde hafif ve orta derecede semptomlar gösteren olgularda kullanılırlar. Hastada hipertansiyon varsa ve ilaçla tedavisi gerekiyorsa, antihipertansif etkisi belirgin olan prazosin ve doksazosin tercih edilir. İki hastalığın birden tedavi edilmesine olanak verir.

Bu ilaçlar prostat düz kaslarını gevşeterek büyümüş olan prostatin üretra üzerinde yaptığı baskıyı azaltarak mesanenin önündeki tıkanıklığı ve işleme zorluğunu düzeltirler. İdrar akış hızını artırırlar ve mesanede işeme sonrası idrar kalmasını azaltırlar. Prostat kitlesi fazla büyümüşse alfa-blokör ilaçlar yetersiz kalabilirler. Bu durumda **finasterid** ve dutasterid gibi, 5α-redüktaz inhibitörü antiandrojenik etkili hormonal nitelikte ilaçlar kullanılır. Bunlar, alfa-blokörlerden farklı olarak prostatın kitlesini de azaltabilirler; ancak erkekte cinsel fonksiyonu, bu arada ereksiyon ve ejakülasyonu bozarlar. İlaçla tedavilerinin başarısız kaldığı olgularda prostatektomi düşünülür.

Selim prostat hipertrofisinin tedavisinde kullanılan günlük dozları aşağıda gösterilmiştir.

Selim prostat hipertrofisinin tedavisinde kullanılan selektif a2-reseptör blokörlerinin dozları günlük dozları aşağıda gösterilmiştir. Tedaviye düşük dozla başlanır ve doz giderek artırılır. İlk doz düşük olmadığı takdirde ilk doz senkopu yapıcı etkisi belirgin olan alfuzosin, prazosin ve terazosin için bu tavsiye özellikle önem kazanır:

Alfuzosin günde 3 kez 2.5 mg veya günde modifiye (yavaş) salımlı 10 mg'lık 1 tablet (günde en fazla 10 mg)

Doksazosin günde 1 kez 1-4 mg (günde en fazla 8 mg)

Prazosin günde 2 kez 0.5-2 mg (günde en fazla 4 mg)

Tamsulosin günde 1 kez 0.4 mg (günde en fazla 0.4 mg)

Terazosin günde 1 kez 1-10 mg (günde en fazla 10 mg)

Yaşlı hastalarda ve karaciğer yetmezliği ve ağır böbrek yetmezliğinde doz düşürülmelidir. Diğer antihipertansif ilaçları almakta olanlarda da doz düşük tutulur. Postüral hipotansiyon ve işeme sırasında gelen senkop öyküsü olanlarda alfa-blokör ilaç kullanılmamalıdır. Başlıca yan tesirleri postüral hipotansiyon, senkop, asteni, sersemlik, depresyon, baş ağrısı, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, diyare, bazen kabızlık, ağız kuruluğu, çarpıntı, taşikardi, priyapizm, bazen ereksiyon zorluğu, bulanık görme ve alerjik reaksiyonlardır. Katarakt ameliyatı olacak olanlarda ilaç kesilmelidir, ameliyat esnasında istenmeyen bir durum olan yumuşak ("floppy") iris sendromu ortaya çıkar.

B. BETA – ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Kalp–damar sistemi hastalıklarının tedavisindeki önemli yerleri nedeniyle bu ilaçlara 43. Konuda değinilmiştir.

II. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ

Rezerpin ve diğer Rauwolfia alkaloidleri, guanetidin, betanidin ve debrizokin antihipersantif olarak kullanılmışlardır; artık kullanılmazlar. Bunlara 38. Konuda değinilmiştir. Ayrıca vazospastik hastalıklardaki kullanılışlarından 39. Konuda söz edilmiştir. Burada sadece feokromositoma olgularında kullanılan bir ilaç olan metitirozine değinilecektir.

Metitirozin (α– Metil–p–tirozin)

Noradrenalin ve adrenalin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan **tirozin hidroksilaz enzimini inhibe ederek** adrenal medulladaki kromafin hücrelerde ve adrenerjik sinir uçlarında katekolamin, düzeyini düşürür. Böylece sinirsel ve hormonal sempatik tonusu azaltarak sempatolitik etkinlik oluşturur. Ayrıca SSS'ne girebildiğinden orada dopaminerjik ve noradrenerjik sinir uçlarındaki katekolamin sentezini ve düzeyini de azaltır. Bu etkisi sedasyon, ekstrapiramidal bozukluklar ve ruhsal depresyona yol açabilir.

Metitirozin, farmakoloji yönünden bir **adrenerjik nöron blokörü** sayılır. SSS'ne de girebilmesi nedeniyle, farmakolojik etkileri yününden bu grup ilaçlar içinde en fazla rezerpin'e benzer. Fakat metitirozin'in klasik adrenerjik nöron blokörlerinden önemli bir farkı vardır; bu, adrenal medullada katekolamin sentez ve salıverilmesini belirgin bir şekilde azaltmasıdır. O nedenle diğer adrenerjik nöron blokörü ilaçlardan farklı olarak **feokromositomada** terapötik etkinlik gösterir.

Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Verilen dozun yaklaşık %70'i değişmeden böbreklerden atılır. Çok az bir kısmı hücrelerde dopamin ve noradrenalin'in α–metil türevlerine dönüşür; yalancı nöromediyatör niteliğinde olan bu maddelerin miktarı sempatolitik etkiye katkı yapmayacak kadar azdır.

Metitirozin halen sadece feokromositomanın tedavisinde veya hastaları ameliyata hazırlamak için kullanılır. Ağızdan günde 4 kez 0.25–1 g dozunda uygulanır. Yan tesirleri rezerpininkilere benzer (bkz. 38. Konu). Ayrıca idrarda değişmeden atılan ilacın çökmesine bağlı kristalüriye ve metitirozin taşına neden olabilir. İlaçlarla etkileşme yönünden de rezerpine benzer. Nöroleptik ilaçların ve sempatolitik ilaçların etkinliğini artırır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. ALFA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) Fenoksibenzamin müstahzarları:
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

b) Ergot alkaloidi müstahzarları:

(i) Ergotamin tartarat (ET) müstahzarları:
- Avmigran Film Tablet (İ.E.Ulagay): 0.75 mg ET, 20 mg mekloksamin dihidrojen sitrat, 80 mg kafein ve 325 mg parasetamol, 20 Tablet/kutu.
- Cafergot Tablet (Novartis): 1 mg ET ve 100 mg kafein, 20 Tablet / kutu.
- Ergafein Draje (İ.E. Ulagay): 0.25 ET, 60 mg kafein, 150 mg parasetamol, 20 Draje/kutu.

(ii) Dihidroergotamin mezilat müstahzarları:
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

(iii) Dihidroergotoksin (ergoloid) mezilat müstahzarları:
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

(iv) Metilergonovin maleat müstahzarları:
- Methergin Draje (Novartis): 0.125 mg metilergonovin maleat, 20 Draje/kutu.

- Metiler Draje (Adeka): 0.125 mg metilergonovin maleat, 25 Draje/kutu
- Metiler Ampul (Adeka): 0.2 mg metilergonovin maleat/ml, 1mlx3 Ampul/kutu ve 1mlx50 Ampul/kutu.

c) **Fentolamin mezilat müstahzarları:**
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

d) **Prazosin ve doksazosin:**
Prazosin müstahzarları:
Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
Doksazosin müstahzarları:
- Cardura Tablet (Pfizer): 2 mg ve 4 mg doksazosin maleat, her biri 20 ve 90 tablet/kutu
- Cardura XL, Kontrollü salım tableti (Pfizer): 4 mg ve 8 mg doksazosin maleat, her biri 30 tablet/kutu
- Doksura Tablet (Fako): 2 mg ve 4 mg doksazosin maleat, her biri 20 tablet/kutu
- Kardozin Tablet (Deva): 2 mg ve 4 mg doksazosin maleat, her biri 20 tablet/kutu

e) **Alfuzosin müstahzarları:**
- Xatral XL Denetimli Salım Tableti (Sanofi-Aventis): 10 mg alfuzosin, 30 Tablet/kutu.
- Xalfu XL Denetimli Salım Tableti (Generica): 10 mg alfuzosin, 30 Tablet/kutu

f) **Terazosin müstahzarları:**
- Hytrin Tablet (Abbott): 5 mg terazosin HCl, 30 tablet/kutu
- Terenar Tablet (Dr.F.Frik): 2 mg terazosin HCl, 30 tablet/kutu; 5 mg terazosin HCl, 30 tablet/kutu
- Teraumon Tablet (Farma_Tek): 2 mg terazosin HCl, 15 tablet/kutu; 5 mg terazosin HCl, 30 tablet/kutu

g) **Tamsulosin müstahzarları:**
- Flomax MR Kapsül (Boehringer Ingelheim): 0.4 mg tamsulosin HCl, 30 Kapsül/kutu.
- Floprost MR Değiştirilmiş Salımlı Sert Kapsül (Bilim): 0.4 mg tamsulosin HCl, 30 Kapsül/kutu.
- Tamprost MR Kapsül (Zentiva): 0.4 mg tamsulosin HCl, 30 ve 90 Kapsül/kutu.

h) **Labetolol müstahzarları:**
- Bkz. 38. Konunun sonu.

II. BETA - ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI
- Bkz. 43. Konunun sonu.

III. ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRÜ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) **Rezerpin, deserpidin ve guanetidin müstahzarları:**
- Regreton Tablet (Novartis): 0.25 mg rezerpin, 50 mg klortalidon, 20 Tablet/kutu.
  Dezerpidin ve Guanetidin'in Türkiye'de preparatı halen pazarlanmamıştır.

75. Konu

NİKOTİN VE DİĞER GANGLİYON STİMÜLE EDİCİLER, SİGARA VE SAĞLIK, GANGLİYON BLOKE EDİCİ İLAÇLAR

S. Oğuz Kayaalp ve Cemil Özcan ve Hülya Güven

Giriş • Otonomik Gangliyonlarda İmpuls Aşırımının Anatomik ve Fizyolojik Temeli • I. Nikotin ve Diğer Gangliyon Stimüle Ediciler • Nikotin • Nikotinin terapötik kullanılışı • Nikotin bağımlılığının tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar • Akut nikotin zehirlenmesi • Gangliyonları Stimüle Eden Diğer Maddeler • II. Sigara ve Sağlık • Sigara Tiryakiliğinin Toksikolojik Yönü • Toksik etken olarak tütün dumanı • Sigaraların nikotin, katran, karbon monoksid verimleri • Kronik tütün dumanı zehirlenmesi • Pasif sigara içme ve "ikinci el duman"• III. Gangliyon Bloke Edici İlaçlar • Müstahzar Örnekleri •

Sempatik ve parasempatik gangliyonlarda impuls aşırımı preganglİyonik sinir uclarından salıverilen asetilkolin'in gangliyon hücresi (postsinaptik hücre) üzerinde bulunan nikotinik tipteki kolinerjik reseptörleri (nAChRs) etkilemesi yoluyla olur. Bir preganglİyonik akson birden fazla gangliyon hücresini innerve eder; bir gangliyon hücresi ise birçok preganglİyonik aksondan terminal dalcıklar alır.

Gangliyonlar üzerindeki morfolojik, fizyolojik ve farmakolojik incelemelerin çoğu, düğüm şeklinde, çevreden ayrılmış ve kolayca seçilebilen yapılar olmaları nedeniyle genellikle sempatik gangliyonlar üzerinde yapılmıştır.

OTONOMİK GANGLİYONLARDA İMPULS AŞIRIMININ ANATOMİK VE FİZYOLOJİK TEMELİ

Otonomik gangliyonların hücresel yapısına ve otonomik ikinci sıra nöronların somasını oluşturan gangliyon hücrelerinde impuls aşırımı ile ilgili elektrofizyolojik olaylara Kitabın 5. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2338–39).

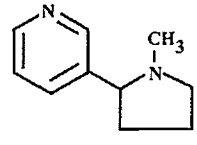
I. NİKOTİN VE DİĞER GANGLİYON STİMÜLE EDİCİLER

Gangliyonları uyaran ilaçların selektif stimülasyon yapmamaları nedeniyle tedavi yönünden pek önemi yoktur. Bunlardan nikotin tütün içinde bulunduğundan, sigara veya benzerlerini içenlerde akciğerlerden vücuda girdiğinden ve insanların sistemik olarak en fazla maruz kaldıkları maddelerden biri olduğundan tıbbi önemi büyüktür.

NİKOTİN

Tütün (Nicotiana tabacum) bitkisinin yapraklarından elde edilen bir alkaloid olup, tütünün psikoaktif ve bağımlılığın oluşmasına yol açan komponentidir. İlk zamanlar sadece Amerika kıtasında yetiştirilen bu bitki 16. yüzyılda Avrupaya getirilmiş ve oradan diğer ülkelere de yayılmıştır. Nikotin, Coca bitkisinde de bulunmaktadır. Kurutulmuş tütün yaprağında %0.5–8 oranında bulunur ve toplam alkaloidin %95'ini oluşturur; diğer alkaloidler nornikotin, anabazin, kotinin, nikotin N–oksid vb'dir. Yaprak içindeki nikotin yüzdesi, tütünün türüne ve yetiştiği bölgeye göre değişiklik gösterir. Ülkemizde yetişen tütün bitkilerinde kurutulmuş yapraklardaki nikotin oranları bölgelere göre değişiklik gösterir. Doğu bölgesi tütünlerde %1.00-2.50, İzmir bölgesinde %0.40-0.90, Karadeniz bölgesinde %0.50-4.50, Marmara bölgesinde ise %0.40-1.30 arasında değişkenlik gösterir. Sigara yapmak için kullanılan tütündeki nikotin yüzdesi genellikle 0.5–3 arasındadır. Türkiye'de doğal yetişen Nicotiana rustica (Maraş otu)'nun nikotin içeriği tütününkinden daha yüksektir; sigara yapımında kullanılmaz; yerel halk tarafından kötüye kullanılabilmektedir. Başta patlıcan (100 gramında 10 μg kadar) olmak üzere, domates gibi solanase familyası sebzelerinde ve aynı familyadan olan patates ile yeşil biberde az miktarda nikotin bulunur; bunun farmakolojik yönden pratik bir önemi yoktur. Alkaloidlerin pek çoğu katı maddeler oldukları halde nikotin renksiz uçucu sıvı bir maddedir; kuvvetli kalevi özelliği gösterir (pKa=11). Durmakla havanın etkisi altında kahverengi olur ve tütüne özgü koku kazanır. Kimyasal yapısı bakımından, bir piridin halkası ile N–metil pirolidin halkasının kombinasyonundan ibaret bir tersiyer amindir. Suda fazla çözünür. Ancak beyne oldukça hızlı geçebilecek kadar da lipofiliktir. Tütün yaprağında, etkin (S)– nikotin izomeri şeklinde bulunur. (R)–nikotin izomeri tütünde bulunmaz, sigara dumanında pirolizis sırasında, kısmen rasemizasyon olayı sonucu, az miktarda meydana gelir. (R)–nikotin reseptörler üzerinde zayıf agonistik etkinlik gösterir.

Farmakokinetik özellikleri: Nikotin ufak moleküllü ve lipolifik bir madde olması nedeniyle cilt ve mukozalardan kolayca ve hızlı emilir. Köpeğin gözüne ya da diline damlatılan 1–2 damla saf nikotin hayvanı öldürebilir. Yanan tütünden buharlaşan nikotin, duman içinde 0.1–1.0 mikron çapındaki katran damlacıklarına geçer; duman inhale edildiğinde bu şekilde bronşiyollere ve alveollere ulaşır ve oralarda çökerek hızlı bir şekilde emilir, dolaşıma geçer. Sigara içilmeye başlandıktan 10–19 saniye sonra beyine ulaşır. Yabancı sigaraların çoğunda bulunan özel işlenmiş (flu–cured) tütünden çıkan dumanın pH'si asidiktir (5.5) ve bu pH'de nikotinin büyük kısmı iyonize durumundadır. Bu durumda duman ağızda bir süre tutulsa bile ağız boşluğunun ufak sayılan yüzeyinden çok az absorbe edilebilir. Bronşiyollerin ve özellikle alveollerin teşkil ettiği toplam yüzeyin büyüklüğü ve orada fizyolojik pH'deki sıvıda çözünmesi nedeniyle, nikotin akciğerlerden, dumanın pH'si ne olursa olsun kolayca ve hızlı bir şekilde emilir. Sigara içimi bittiğinde plazma nikotin düzeyi doruğa erişir. Bu nedenle bir sigara içiminden hemen sonra nikotinin arteriyel kan konsantrasyonunun 50-100 μg /L olduğu sap-



Nikotin

tanmıştır. Arteriyel kandaki nikotin, venöz kana ulaşıncaya kadar dokular tarafından tutulduğu için, venöz kan düzeyi daha düşüktür. Yerli sigaralar, pipo ve püro gibi havada işlenmiş (air–cured) tütünden yapılmış ürünlerin dumanı kalevidir (pH 8.5) ve nikotin bu durumda büyük ölçüde non–iyonize olduğundan, ağız boşluğundan da fazla emilir. Nikotin cikletleri ve bazı ülkelerde çiğnenerek kullanılan çiğneme tütünü ve oral "snuff" (ikisine birden "dumansız tütün" denir), ağız mukozasından emilimi artırmak için kalevi pH'ye tamponlanmıştır. Bu şekilde alınan nikotin'in plazma düzeyi yaklaşık 30 dakikada doruk düzeye ulaşır. Nikotin cikletinde (Nicorette gibi) nikotin, iyon değiştirici bir reçine (polakrileks) ile kombine edilmiştir; nikotin bu kompleksten yavaş salıverilir ve yavaş emilir. Bu nedenle nikotinin plazma düzeyi diğer ürünlerle elde edilenin yaklaşık yarısı kadar olur. Nikotin ciltten kolay ve çabuk emildiği için, aşağıda belirtildiği şekilde ciklet şekli yerine nikotin bağımlılığı tedavisinde kullanılmak üzere flaster veya yama ("patch" ve bilimsel adıyla transdermal terapotik sistem, TTS), burun spreyi ve inhalasyonluk, hatta sublingual mikrotablet şeklindeki preparatları yapılmıştır.

Akciğerlere inhale edilen tütün dumanındaki nikotin'in yaklaşık %90'a varan bir kısmının solunum yolları mukozasından ve alveollerden absorbe edildiği kestirilmiştir. Dumandaki nikotin'in absorbe edilme oranı, inhalasyonun derinliğine ve inhalasyondan sonra nefes tutma süresine göre değişir. Ağız tiryakilerinde, yani dumanı inhale etmeyip ağız boşluğuna çektikten sonra bırakanlarda, absorbe edilen miktar yarıyarıya, hatta 3/4 oranında daha az olur. Deneysel incelemeler ağıza çekilen duman içinden nikotin'in %30–60 oranında emildiğini göstermiştir. Bu değişkenlik nedeniyle, bir sigara içildiğinde (dumanı akciğerlere inhale edildiğinde) biyoyararlanıma uğrayan nikotin miktarı, sigaranın nikotin içeriğine dayanarak tam olarak öngörülemez. Farmakokinetik ölçümler uygulanarak yapılan incelemelerde bir sigaranın içilmesiyle ortalama 1.0 mg nikotin alındığı ve alımın görece fazla değişkenlik gösterdiği (0.37 mg'dan 1.56 mg'a kadar) bulunmuştur. Dumansız sigara çiğneyenlerde, kullanılan tütünün fazlalığı nedeniyle vücuda giren nikotin miktarı daha yüksek olur.

Absorbe edilen nikotin, yukarıda belirtildiği gibi dolaşımdan hızlı bir şekilde beyine girer. Sigara içildiğinde nikotinin akciğerlerden dolaşıma hızlı girmesi nedeniyle etkisi çok çabuk başlar; i.v. verilse bile bu kadar çabuk etki yapamaz. Çünkü inhale edilen nikotin akciğer dolaşımından kalbe geldikten sonra arteriyel kan içinde doğrudan beyine ulaşır. Oysa ki i.v. uygulanan nikotin kalbe dönen venöz kan içinde seyreltildikten sonra arteriyel kana ve beyne ulaşır.

Nikotin bütün vücuda yayılır ve özellikle beyin, kalp ve akciğerlerde ve kaslarda birikir. En fazla depolanma yeri iskelet kaslarıdır. Polar bileşik olması nedeniyle yağ dokusunda daha az depolanır. Gebelerde plasentadan fötal dolaşıma kolayca geçerek, fetusta nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChRs) bağlanır ve nikotinik reseptör sayisini düşürebilir. Anneleri sigara kullanan bebeklerde geçici ya da kalıcı olarak önemli otonomik reflekslerin değişebildiği ve ani ölüm riskleri oluşturabildiği ya da ileri dönemlerde hastalıklara yol açtıkları gösterilmiştir. Gebeliklerinde sakız ya da flaster kullanan annelerin bebeklerinde de aynı etkilerin görülebileceği bildirilmiştir. Maymunlarda yapılan deneyler gebenin nikotine maruz kalmasının yenidoğanda akciğer fonksiyonlarını bozduğunu göstermiştir.

Tütünün ana komponenti ve sigara bağımlılığının da oluşmasında ana etken olan nikotinin metabolizması ve eliminasyonu ile ilgili olarak geniş çapta araştırmalar yapılmaktadır. Nikotin esas olarak karaciğerde ve az bir kısmı diğer dokularda oksidlenerek, asid metabolitler şeklinde böbreklerden çabuk itrah edilir. Nikotin pirolidin halkasının C ve N atomlarından oksidlenmesi suretiyle %70–80 oranında **kotinin**'e ve yaklaşık %4 oranında nikotin N'–okside dönüştürülür. Bu maddelerin farmakolojik etkinliği nikotininkine oranla çok düşüktür. Nikotinin kotinine dönüşümünde karaciğerde, sitokrom P450 enzimlerinden, esas olarak CYP2A6 rol oynar. Nikotin bağımlılığının derecesinde kotinine dönüşümünün hızlı olmasının da rol oynadığı ve cinsiyet farkının da rolü bulunduğu belirtilmektedir. Nitekim CYP2A6 enzim aktivitesinin kadınlarda, erkeklere göre daha fazla olduğu bilinmektedir. İkizlerde yapılan nikotin metabolizması araştırmalarında, menopoz öncesi kadınların nikotini erkeklere göre daha hızlı metabolize ederek kotinine dönüştürdüğü gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar kadınların nikotini metabolize etmeleri için östrojen gerektiğini ve menopoz sonrası kadınların nikotini metabolize etme hızlarının azaldığını ve erkeklerinkine benzediğini ortaya koymuştur. Yalnız estrojen içeren oral kontraseptif hap kullanan kadınlar, nikotini, yalnız projesteron içeren oral kontraseptif hap kullanan kadınlara göre daha hızlı metabolize eder. Son çalışmalar da, kadınlardaki nikotin metabolizmasının erkeklerdekine göre daha hızlı olduğunu teyit etmiştir. Nikotin metabolizmasında daha az olarak CYP2B6, 2C9, 2D6 ve 2E1 enzimleri de rol oynar. Nikotin ve kotinin sitokrom P450 enzimleri aracılığı ile metabolize edilmelerini takiben, aldehid oksidaz tarafından da metabolize edildikten sonra sırasıyla, nikotin-N-glukuronat'a (%4.0) ve kotinin-N-glukuronat'a (%18.1) konjüge olur. Kotinin ayrıca trans–3'– hidroksinikotin'e (%27.8) hidroksillenir ve trans–hidroksinikotin-O-glukoronid'e (%11.3) konjüge olur. İnsanlarda, akciğerlerde de nikotin CYP2A6 ve CYP2B6 mikrozomal enzimleri aracılığı ile kotinine dönüşür. Bütün bu metabolitler glukuronat konjügatı şeklinde idrarla atılırlar. Vücuda giren miktarın %10–20'si idrarda, değişmeden çıkar. Nikotinin böbrekten eliminasyonu idrar kalevileştirildiğinde belirgin derecede azalır. Kotinin'in eliminasyon yarılanma ömrü, nikotininkinin yaklaşık 8 katıdır (18-16 saat). Bu nedenle sigara içenlerde kandaki kotinin düzeyi, nikotininkinin ortalama 15 katıdır. Kişinin nikotine maruz kalma (sigara içme) derecesi, genellikle plazma, salya ya da idrar kotinin düzeyi ölçülerek değerlendirilir.

Hamilelerde nikotinin metabolizması artar, amniotik sıvıya nikotin ve kotinin geçer.

Devamlı sigara içenlerde **karaciğer mikrozomal enzimleri indüklenir.** Bunun nikotine değil, fakat tütün dumanı içindeki polisiklik aromatik hidrokarbonlara bağlı olduğu sanılmaktadır. Bu güne kadar sigara dumanının indüklediği CYP enzimlerinin üç izoformu tanımlanmıştır. CYP1A1, CYP1A2 ve daha az olarak CYP2E1. Ayrıca UDP glukuronozil transferaz'ın bazı izoformlarının da indüklendiği belirtilmektedir. Bu enzimler pek çok ilacın metabolizmasında rol oynadıkları için, etkileşmeye yolaçarak, sigara tiryakilerinde bazı ilaçlarla istenmiyen etkilerin oluştuğu ya da prokarsinojenlerin aktive oldukları gösterilmiştir.

Sigara içenlerde indüklenen CYP1A2 enzimi teofilin, sinakalset, ropinirol, bazı nöroleptik ilaçların (klorpromazun, haloperidol, klozapin ve olanzapin gibi) metabolizmasında rol oynar. Sigara içmeye son verildikten sonra bu ilaçlarm metabolizması yavaşlayacağı için dozlarının azaltılması gerekir.

İdrarın asidleştirilmesi, değişmemiş nikotin ve metabolitlerinin itrahını hızlandırır. Emzikli kadınların sütü içinde de itrah edilir. Fazla sigara içenlerde, sütün litresindeki, nikotin miktarı 0.5 mg'a erişebilir.

Etki mekanizması: Nikotin, hedef hücrelerdeki özgül etkilerini, nikotinik tipteki asetilkolin reseptörlerini (nAChR'leri) aktive etmek suretiyle yapar. Bu reseptörler, beş altbirimden oluşan pentamerik yapıda katyon kanallarıdır ve özelliklerine 70. Konuda etraflı olarak değinilmiştir. Altbirimler α, β, γ, δ ve ε altbirimleridir ve bunların her birinin birçok izoformu vardır. nAChR alttipleri homomerik ya da heteromerik olarak bulunur ve bu alttipler, nikotine duyarlık ve desensitizasyon oranı gibi farmakolojik ve fizyolojik farklılıklardan sorumludur. Nöromüsküler kavşaktaki reseptörlerin altbirim kompozisyonu, 2 alfa ve diğerlerinden birer tane olacak şekildedir. SSS'deki nöronların nikotinik reseptörleri genellikle sadece α ve β altbirimleri izoformlarından oluşan pentamerlerdir; orada egemen olan izoformlar α_4 ve β_2 izoformlarıdır. Sıçan beyninde de yüksek afiniteli nikotin bağlanma yerlerinin %90'dan fazlasının bu nitelikte olduğu bulunmuştur. Beyinde α ve β alt-birimlerinin izoformlarının çeşitliliği nedeniyle reseptörler, ileri derecede heterojendirler ve çok sayıda reseptör alttipi vardır. Nikotinik reseptörler nöromüsküler kavşak, otonom gangliyonlar, adrenal medullanın kromafin hücreleri, duyusal sinir uçları, SSS nöronları ve diğer bazı yerlerde bulunur.Nikotinin kronik uygulanması, paradoksik olarak, beyinde yüksek afiniteli nikotin reseptörlerinin sayısını artırır. Bu durum, agonistlere uzun süreli maruz kalma sonucu, diğer tür reseptörlerde, reseptör sayısında azalma ("down-regulation") olduğu şeklindeki genel gözlemlere uymaz. Nikotinin, reseptör sayısını artırması, yeni reseptör sentezini artırmasına değil, düşük afiniteli nikotinik reseptörlerin, yüksek afiniteli şekle dönüşmesini posttranslasyonel etki ile artırmasına bağlıdır.

Nikotin sinir uçlarını kendi reseptörlerini aktive ederek depolarize etmek suretiyle, bu uçlarda voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını açar ve böylece nöromediyatör (dopamin, serotonin, asetilkolin, gama-amino butirik asid [GABA], glutamat, noradrenalin, opioid peptidler ve diğerleri gibi) salıverilmesini artırır. Bu durum da nikotinin nöronal etkilerinin fazla çeşitli olmasına katkıda bulunur.

Farmakolojik etkileri: Nikotinik reseptörlerin çok çeşitli kolinerjik yapılarda bulunması, reseptörlerinin açıklanan çeşitliliği ve nikotinin SSS'ne de kolayca girebilmesi nedeniyle bu maddenin farmakolojik etkileri çok sayıda ve karmaşık niteliktedir. Bu nedenle ve toksisitesinin çok fazla olması nedeniyle, terapötik değeri kısıtlıdır. Etkilerinin karmaşık olmasına yol açan bir diğer durum, nikotinin kolinerjik yapıları başlangıçta stimüle etmesi ve daha sonra devamlı depolarizasyon ve reseptör desensitizasyonu sonucu felç etmesidir. Nikotin verildiğinde oluşan bir tesir genellikle, aynı yöndeki veya zıt yöndeki birçok etkinin üst üste binmesine (sumasyonuna) bağlıdır.

Nikotin ufak dozda verildiğinde otonom gangliyonlar ile adrenal medullada stimülasyon yapar ve impuls aşırımını fasilite eder. Yüksek dozda verildiğinde ise başlangıçta kısa süren bir stimülasyon olur ve daha sonra uzun süren bir blokaj gelişir. Bu sırada gangliyon depolarize edilmiş durumdadır. Zamanla depolarizasyonun kaybolmasına karşın blokaj devam eder; bunun nedeni duyarsızlama (desensitizasyon) olayıdır (bkz. 10. Konu). Adrenal medulla dışında kalan yapılardaki kromafin hücrelerin katekolamin salgılaması da nikotin tarafından artırılır.

Sigara içme esnasında olduğu gibi, çok ufak dozda vücuda giren nikotinin **kardiyovasküler etkileri**'nin direkt gangliyon stimülasyonuna değil, SSS'nin doğrudan doğruya veya kemoreseptör aferentleri üzerinden dolaylı olarak stimülasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir. Nikotinin psişik etkileri dahil diğer santral etkileri de bu doz düzeyinde ortaya çıkmaya başlar. Bir sigara içildiğinde, saniyeler içinde nikotin akciğerlerden beyine hızla geçerek, başta asetilkolin olmak üzere, noradrenalin, adrenalin, vazopressin, arginin, dopamin, ve beta -endorfin salıverilmesine yolaçar.

Anestezi altındaki bir köpeğe i.v. nikotin injeksiyonu kardiyovasküler sistemde aşağıdaki etkileri oluşturabilir: a) Ufak dozda (0.05 mg/kg i.v.), bradikardi ve buna bağlı hipotansiyon gelişir. Bradikardi kalpte egemen olan parasempatik gangliyonların stimülasyonuna bağlıdır. Aynı zamanda kalp ile ilgili sempatik gangliyonlar da stimüle edilir. b) Doz artırılırsa taşikardi ve kan basıcında yükselme oluşur. Kan basıncındaki yükselmeden önce kısa süreli bir düşme olabilir. Taşikardi aşağıdaki nedenlere bağlı olabilir: (i) Sempatik gangliyonların stimülasyonu, (ii) Adrenal medulladaki kromafin hücrelerin stimülasyonu ve böylece katekolamin salıverilmesinin artması, (iii) Karotik ve aortik glomuslardaki kemoreseptörlerin uyarılması sonucu vazomotor merkezin stimülasyonu, (iv) Adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesinin artırılması ve (v) Kalple ilgili parasempatik gangliyonların felcedilmesi. Taşikardi ile birlikte aritmi gelişebilir. Kan basıncındaki yükselme, kalp debisindeki artma yanında, yukarıda sayılan etkilerden ilk dördüne bağlı olarak oluşan vazokonstriksiyondan ileri gelir. Nikotin, belirtilen dozda kalp debisini artırır. Kalbin yaptığı iş ve buna bağlı olarak koroner kan akımı fazlalaşır. c) Köpeğe daha yüksek dozda (1 mg/kg i.v. veya daha yüksek) verilen nikotin, gangliyonların blokajı sonucu kan basıncında belirgin bir düşme yapar. Düşmeden önce kan basıncında kısa süren bir yükselme olur. İnsanlarda da, akut nikotin zehirlenmesinde olduğu gibi yüksek doz nikotine maruz kalındığında bradikardi ve hipotansiyon oluşur.

Nikotinin yukarıda belirtilen kardiyovasküler etkileri, insana flaster (TTS, yama), nazal sprey, nikotin cikleti (sakızı) veya i.v. injeksiyon şeklinde nikotin verildiğinde de meydana gelir. Nikotin, kalp hızında ve miyokard kontraksiyonunda artış oluşturur. Cilt damarlarında konstriksiyon ve çizgili kas damarlarında dilatasyon yapar. Koroner damarları büzer ve bu, aterosklerotik damarda daha belirgindir. Kalp hızını artırıcı ve diğer kardiyovasküler etkilerine karşı, reseptör desensitizasyonu sonucu kısa zamanda tolerans (taşiflaksi) gelişir. Kalp hızını artırıcı etkisine karşı **tolerans gelişmesi** olayının yarılanma ömrü (etkide oluşan azalmanın, başlangıçtaki etkinin yarısına erişme süresi), yaklaşık 30 dakikadır. Tolerans tam değildir ve bu nedenle nikotine verilen yanıt tamamiyle ortadan kalkmaz. Sürekli nikotine maruz kalan kişilerde tolerans maksimuma eriştiğinde kalp hızı artması başlangıçtaki artmanın %20'si düzeyine iner.

Sigara tiryakilerinde varolan tolerans nedeniyle nikotinin kardiyovasküler etkileri, sigara içmeyenlerdekine göre azalmıştır (fakat tamamiyle ortadan kalkmazlar). Sigara içmenin, dumandan absorbe edilen nikotin nedeniyle, plasma katekolamin düzeyini artırdığı insanda gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı olanlarda kalbin işinin artması yanında koroner kan akımı yeterli derecede artamadığından stabil angina nöbeti tetiklenebilir. Sigara içildiğinde meydana gelen taşikardi, kan basıncı yükselmesi ve diğer kardiyovasküler etkilerin deneklere yarım saat önce **fentolamin (alfa–reseptör blokörü) ve propranolol (beta–reseptör blokörü) verildiğinde** önlendiği bulunmuştur; bu, kardiyovasküler etkilerin esas itibariyle sempatik sinir stimülasyonuna bağlı olduğunu gösterir. Ancak sigara içme arka hipofizden vazopresin salgılanmasını artırır ve ciltte oluşan vazokonstriksiyona vazopresinin katkısının olduğu, önceden vazopresin antagonisti verildiğinde bu olayın azalması ile gösterilmiştir.

Tek bir sigara akut etkisi ile kan basıncını yükselttiği halde, birçok epidemiyolojik incelemede kronik sigara içenlerin kan basınçları içmeyen gruptakilerinkine eşit veya daha düşük bulunmuştur. Kan basıncındaki düşüklüğe kanda kotinin birikmesinin katkısı olabileceği ileri sürülmüştür.

Mide–barsak kanalında parasempatik gangliyon stimülasyonu sonucu nikotin peristaltik hareketleri hızlandırır ve tonusu artırır. Mide boşalma süresi kısalır, asid salgısı artar. Barsak motilitesinin artması sonucu diyare gelişebilir. Sigara içmenin midenin asid salgısı üzerindeki etkisi ise farklı araştırıcı gruplarınca değişik bulunmuştur; artma veya azalma olduğu ya da değişme olmadığı bildirilmiştir. **Göz**deki yapılarda ve tükrük bezleri ile bronş mukozasının salgı bezlerinde parasempatik gangliyonların stimülasyonuna bağlı olarak önce parasempatomimetik ilaçlarınkine benzeyen, daha sonra ise gangliyonların felci sonucu parasempatolitik ilaçlarınkine benzeyen etkiler oluşturur.

Sigara içme **trombositlerin adezivitesi**sini artırır ve trombus oluşmasını kolaylaştırır. Bu etkiden kısmen trombositlerin aktive edilmesi sorumludur; sigara içildiğinde, idrarda tromboksan A_2'nin metabolitlerinin itrahının artması bunu kanıtlar. Ancak nikotin TTS uygulanması veya nikotin cikleti çiğnenmesi sırasında oluşan ve sigara içme sırasında oluşana göre düşük olan konsantrasyonlarda, nikotin trombositleri aktive etmez. İn vitro incelemelerde nikotinin damarlarda, antiagregant etkili bir otakoid olan prostasiklin (PGI_2)'nin sentezini azalttığı bulunmuşsa da insana sigara dumanı içinde veya ilaç olarak nikotin uygulamasının böyle bir etki yapmadığı gözükmektedir.

Nöromüsküler kavşaklarda nikotinin etkisi, gangliyonlardakine benzer. Ufak dozda nöromüsküler aşırımı fasilite eder. Yüksek dozda çizgili kaslarda felç yapar. Bu durum nöromüsküler kavşakta devamlı depolarizasyon ve desensitizasyon oluşmasına bağlıdır. Nikotin ile zehirlenenlerde primer ölüm nedeni solunum kaslarının (interkostal kaslar ve diyafragma) felcidir.

Nikotin, **santral sinir sisteminde** doza–bağımlı olarak ve kişinin duyarlığına göre değişen çeşitli etkiler gösterir. Yukarıda değinilen heterojen nitelikteki çeşitli nikotin reseptörleri SSS'de en yüksek sayıda korteks, talamus, interpedinkuler nukleusta ve fazla sayıda olmak üzere amigdala, septum, beyin sapının motor nukleusları ve locus coeruleus'ta bulunur. Sigara içenlerde oluşan plazma düzeylerine uyan ufak dozlarda **psikomotor stimülan etki** yapar; buna bağlı olarak vijilansta artma oluşturur ve psikomotor refleksleri hızlandırır. Deney hayvanlarında lokomotor hareketleri stimüle eder. Nikotin, **bellekle ilgili olayları** (kognitif fonksiyonları) fasilite eder. **İştah ve irritabilitede** azalma yapar ve tremor oluşturabilir. Deney hayvanlarında davranışsal uyanç (arousal) yapar; EEG'de buna uyan bir hızlanma yani desenkronizasyon (elektriksel uyanç) olur. REM uykusunu artırır. Beyinde nikotinik kolinerjik sistem ağrı yolaklarının modülasyonunda ve temperatürün kontrolunda da rol oynar. Çizgili kaslarda nikotin santral kaynaklı hafif gevşeme yapabilir. Solunum merkezini ufak dozlarda stimüle eder ve taşipne yapar; bu olay ufak dozta nikotin verildiğinde aortik ve karotik glomus'lardaki kemoreseptörlerin stimülasyonundan doğan dolaylı bir etkiye bağlıdır. Doz artırıldığında solunum merkezini direkt olarak uyarır. Daha yüksek dozlarda, solunum merkezinin başlangıçtaki stimülasyonundan sonra felç gelişir. Bundan önce periferik etkisi sonucu solunum kasları da felcedilmiş olabilir. Nikotin yüksek dozda konvülsiyon oluşturur.

Sigara içimi sırasında alınan ufak dozdaki nikotin, yukarıda değinildiği gibi santral etkisi ile bazı çizgili kasları hafif gevşetebilir. Bu, alfa–motor nöronları inhibe eden omurilikteki Renshaw hücrelerinin nikotin tarafından stimülasyonuna bağlı olabilir. Nikotinin pülmoner aferent sinirleri stimüle etmesinin de alfa–motor nöron inhibisyonuna katkısı olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bazı kasların (trapezius gibi) sigara içimi sırasında EMG aktivitesinin ve tonusunun arttığı bulunmuştur; bu durum nikotinin kastaki direkt etkisinin üstün gelmesine bağlı olabilir. Nikotin, santral ve periferik etkileriyle streç reflekslerini (patella refleksi gibi) ve H refleksini zayıflatır.

Kronik sigara içiciler, sigara içmenin **keyiflerini artırdığını** ve öfke, gerginlik, depresyon ve streslerini azalttığını belirtirler. Bu durum, tiryakilerde sigara ile, onun yoksunluğuna ait sıkıntıların giderilmesine veya sigara içmenin direkt psişik etkilerine bağlı olabilir. Sigara içmenin direkt psişik etkileri, esas olarak nikotine bağlıdır, çok daha ufak bir ölçekte nikotin dışındaki farmakolojik etkenlere, dumanın fiziksel etkisine veya ağzı ya da eli meşgul etmenin mekanik etkisine de bağlı olabilir. Nikotin cikleti şeklinde alınan nikotinin de benzer psişik etkiler oluşturabilmesi, fakat nikotini tamamen veya ileri derecede alınmış tütünden yapılan sigaranın ise tiryakiler arasında itibar görmemesi, tiryakilerin duman inhalasyon kalıbını sigaranın nikotin içeriğine göre değiştirmeleri ve diğer bazı tür gözlemler sigara içmenin **keyif verici (pekiştirici) etkilerinin önemli ölçüde nikotine bağlı olduğu**nu doğrular. Sigara içmenin ve intravenöz nikotinin subjektif ve periferik etkilerinin benzer olduğu insanlarda gösterilmiştir. Özel koşullar altında yapılan uzun süreli deneylerde, deney hayvanlarının çoğu zaman nikotinin solüsyonunu i.v. yoldan kendi kendilerine yineleyerek verdikleri (kendi–verme, self–administrasyon olayı) bulunmuştur. Nikotin **pozitif pekiştirici** bir maddedir ve kişide **psişik bağımlılık** yapar; **zayıf derecede fiziksel bağımlılık** oluşturabilir. Tütün tipi bağımlılığa ve belirtilen deyimlerle ilgili açıklamalara 65. Konuda değinilmiştir.

Nikotinin **psikomotor stimülan ve pozitif pekiştirici** ("keyif verici") etkisi, mezensefalonda ventral tegmental alanı stimüle ederek oradaki **mezolimbik dopaminerjik**

nöronları aktive etmesine ve böylece nucleus accumbens ve diğer limbik yapılardaki dopaminerjik sinir uçlarında dopamin salıverilmesini artırmasına bağlıdır (bkz. 65. Konu).

Bulbustaki **chemoreceptor trigger zone'u (CTZ)** uyararak bulantı ve kusmaya neden olur. Bu olayda periferik etkisiyle mide motilitesini artırmasının ve midedeki aferent sinir uçlarını stimüle etmesinin de katkısı vardır.

Hipotalamusu uyarmak suretiyle, yukarıda değinildiği gibi, arka hipofizden vazopresin salgılanmasını artırır. Ayrıca ön hipofizden ACTH salıverilmesinde artma yapar; kortizol ve insülin salgılanmasını da artırır. Luteinleyici hormon ve prolaktin salgılanmasını inhibe eder. Ancak sigara içmenin sigara sayısı ile orantılı bir şekilde erkeklerde prolaktin düzeyini artırdığı ileri sürülmüştür.

Devamlı sigara içenlerde olduğu gibi nikotin'e yinelenerek sık bir şekilde maruz kalanlarda sadece kardiyovasküler sistemdeki etkilerine karşı değil, santral ve periferik sinirsel etkilerine karşı da farmakolojik tolerans gelişebilir.

Nikotinin lipid metabolizması ile ilgili **metabolik** etkileri vardır. Sempatoadrenal stimülasyon yapması nedeniyle lipolizi stimüle eder, plazmada serbest yağ asidi düzeyini ve ÇDDL düzeyini (trigliseridemiyi) yükseltir. Sigara içenlerde YDL düzeyinin azaldığı ve DDL düzeyinin yükseltildiği bulunmuştur; ancak bu son değişmeler nikotin replasman tedavisi yapılanlarda görülmez. Sigara içme ve i.v. nikotin, metabolizma hızını (bazal metabolizmayı) artırır. Bu olay katekolamin salıverilmesinin artırılmasına bağlıdır ve propranolol ile önlenebilir. Kısmen metabolizma hızını artmasına bağlı olarak ve kısmen de iştahı azaltması nedeniyle sigara içme, **kilo kaybına neden olur.** Sigarayı bırakanlarda iştah artması (özellikle tatlılara karşı) olur ve vücut ağırlığı, bırakmayı izleyen 6–12 ay boyunca artar.

Nikotin deney hayvanlarında ve olasılıkla insanlarda, **analjezik (antinosiseptif)** etki yapar. Bunun, nikotinin ağrının kontrolu ile ilgili, beyin sapı ve omurilikteki nöronal yolakları stimüle etmesine ve kısmen de sinir ucundan opioid peptid nöromediyatörleri salıvermesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Beyinde nikotinik reseptörleri güçlü bir şekilde uyaran kurbağa kaynaklı bir zehir olan **epibatidin** fare ve sıçanlarda güçlü bir antinosiseptif etki yapar; ancak bu etkisi opioid antagonisti nalokson ile bloke edilmez.

Nikotinin terapötik kullanılışı

Nikotin preparatlarının yaygın olarak kullanıldığı indikasyon sigarayı bırakmak isteyenlerde yardımcı tedavi olarak uygulanan **nikotin replasman (yerine koyma) tedavisidir.**

Sigarayı bırakmak isteyen tiryakilere sigarayı bıraktırmak için, belirli miktarda nikotin içeren nikotin preparatlarından uygun olan birinin ve gerekirse ikisinin yeterli bir süre verilmesi en başarılı farmakolojik yaklaşımdır. Yapılan araştırmalar, bu farmasötik şekillerden birinin diğerine göre bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir. Nikotin sigarayı bırakmak isteyenlerde destekleyici olarak ve nikotin eksikliği ile ortaya çıkan nikotin kesilme sendromu semptomlarını (sinirlilik, huzursuzluk, irritabilite, anksiyete, depresyon, sersemlik, uyuşukluk, zihinsel konsantrasyon zorluğu, uyku bozukluğu, baş ağrısı, yorgunluk, kabızlık ve sigara özlemi gibi) azaltmak ve kan nikotin düzeyinin devam etmesini sağlamak için kullanılmaktadır. Ayrıca sözkonusu yaklaşım, davranışsal terapi dahil kapsamlı bir **sigara bıraktırma programı** çerçevesinde uygulanmalıdır. Bazı ülkelerde bu amaçla **sigarayı kesme** (smoking cessation) **klinikleri** kurulmuştur.

Ülkemizde de sigara içme yerleri ile ilgili yasal kısıtlamalar getirilmiş, ayrıca hastanelerimizde de sigarayı bırakmak isteyenler için destek olmak için "sigara bırakma poliklinikleri" açılmıştır. Yapılan araştırmalar nikotin replasman tedavisinin erkeklerde kadınlara göre daha başarılı olduğunu göstermiştir.

Sigara bıraktırma programı uygulaması, bağımlılık nedeniyle sigara kullananlarda, sigara içmeye göre daha güvenli ve ona kıyasla ilave bir zarara neden olmayan, bağımlığın bozulmuş olan sağlığını düzelten, ona daha uzun yaşama şansı verme potansiyeli olan maliyetçe etkili bir girişimdir.

Uygulama, sigarayı bırakmaya karar vermiş ve programa yeterli uyunç göstereceğine inanılan ve bir kontrindikasyon bulunmayan kişilerde sigara birden kesildikten sonra başlatılır. Diğer bir alternatif yaklaşım, nikotin replasmanıyla bağımlığın içtiği günlük sigara sayısını azaltmak ve bu ara basamaktan sonra birden kesme yoluna gitmektir. Bu özel durum dışında NRT içilen günlük sigara sayısını düşürdükten sonra sigara içmeyi sürdürmek amacıyla kesinlikle kullanılmamalıdır. Bağımlı yaşam koşullarındaki zorunlu değişiklik nedeniyle, (örneğin acil bir hastalık nedeniyle bir süre hastanede veya bir bakım yerinde kalma zorunluluğu gibi) dumansız ortamda kalacağı zamanda sigara yoksunluğunun yaratacağı olumsuzluğu hafifletmek için geçici bir süre NRT uygulanabilir.

Nikotin replasmanı için, nikotin içeren preparatlar kullanılabileceği gibi, nikotininkine benzeyen farmakolojik özellikleri olan ve vücutta nikotinik reseptörleri uyaran nikotinik reseptör agonisti **vareniklin** ve **buprepion** gibi iki ilaçtan birini kullanmak suretiyle de yapılabilir. Ancak bu iki yaklaşımın kombine dilmesi tavsiye edilmez.

Nikotin içeren preparatların birçok şekli vardır. Bunlardan bir itek dozu ile vücutta gün boyu uzun süre (16 saat veya 24 saat) nikotin konsantrasyonu ve etkisi sağlayan yama veya flaster diye de adlandırılan nikotin içeren transdermal terapötik sistemler (TTS'ler)dir. Diğerleri hızlı salımlı, kısa etkili nikotin preparatları olan ve gün boyu çoklu dozda (günde en fazla 64 doz gibi) kulalnılan preparatlardır. Bunlar: (i) çiğneme sakızı (kısaca sakız ["gum"], (ii) nikotin pastili ("lozenge"), (iii) dilaltı (sublingual) tablet, (iv) oral spreyi, (v) nazal sprey ve (vi) inhalasyon kartuşu ("cartridge"), diğer adıyla inhalatör şeklinde olan preparatlardır.

Nikotin flasteri ya günde 1 kez sabah uyandıktan sonra cilde yapıştırılan ve her gün yenilenen 24 saat etki süreli flasterler veya gene sabah yataktan kalkarken uygulanan fakat gece yatarken çıkartılan 16 saatlik flasterlerdir. Sabah uyandıktan sonra aşırı derecede sigara özlemi olanlanda 24 saatlik flasterler kullanılır. Ülkemizde halen 24 saatlik olanlar ve şu anda 3 büyüklükte (yitilikte) onaların pazarlanmıştır. Bunlar 17.5 mg (10 cm^2), 35 mg(20 cm^2).

Nikotin sakızının ağızda çiğnenmesi sonucu bir sigaranın yaptığından daha hafif subjektif belirtiler meydana gelir; sonra, etki daha sonraki sakız alınana kadar ortadan kalkar. Sigarayı bıraktırma amacıyla kurulan kliniklerde, nikotin sakızı kullananlarda başarı oranının %27, plasebo sakızı kullananlarda ise %18 olarak bulunmuştur. Bu kli-

nikler dışında yalın olarak nikotin sakızı uygulayan hekimlerin tedavi ettiği tiryakilerde 6 aylık sigara bırakma oranı ortalama yaklaşık %12 bulunmuş ve plasebo sakızı uygulanan gruptakine yaklaşık olarak eşit olduğu saptanmıştır. Nikotin sakızı gün içinde sigara içme arzusunun belirdiği herhangi bir zamanda alınır. Saatte bir ya da iki sakız çiğnenmesine izin verilebilir. 2 mg'lık sakızlar günde en fazla 30 taneye kadar alınabilirler. Yapılan araştırmalar, bağımlılık derecesi yüksek kişilerde nikotin sakızlarının 4 mg'lık şeklinin, 2 mg'a göre daha etkin olduğunu göstermiştir. Nikotin sakızının en sık görülen yan tesirleri bulantı, başdönmesi, hıçkırık, karın ağrısı, ağız ve boğaz tahrişine bağlı ağrı, çene kaslarında ağrı ve salivasyondur. Bağımlılık yapma potansiyeli nedeniyle **üç aydan fazla kullanılması tavsiye edilmez.** Ayrıca bu süreden fazla kullanılmasının sigarayı bırakma oranını daha da artırmadığı bildirilmiştir.

Günde 10 sigaradan fazla içenlerde önce 6-8 hafta her gün bir yüksek yitilikli flaster uygulanır, sonra ikişer hafta orta yitilikli ve düşük yitilikli (10 cm^2'lik) flastere geçilir. Toplam 10-12 haftalık ygulamadan sonra tedavi kesilir. Günde 10 sigaradan az içenlerde tedaviye genellikle önce orta yitilikli nikotin flasteri ile başlanır, 6-8 hafta süre ile günde bir flaster uygulanır. Ardından 2-4 hafta düşük yitilikli flastere geçilir.

Sigara içme özlemi bastırılmamış ise veya kesilme semptomları hala meydana geliyorsa bağımlı stabilize edilene kadar bir yukarı yitiliğe çıkılabilir. Hasta aşırı drecee yan tesir gösteriyor ve birkaç gün içinde düzelmiyorsa bir aşağı yitiliğe inilir. Sigarayı kesmeye kesin karar vermiş, fakat bunu önce günlük sigara sayısını azalttıktan sonra yapmak istiyenlerde (bkz. yukarıya) düşük yitilikli flaster uygulanır.

Flasterlerin uygulama yerleri kalça, gövde veya kolun yukarı kısmında kılsız ve kuru bir cilt bölgesidir. Bir flasterden 24 saat sonra uygulanacak yeni flaster farklı bir yere yapıştırılır ve yapışmayı sağlamak için 10-20 saniye üzerine basılarak tutulur. Aynı bölge birkaç gün ara vermeden önce kullanılmaz.

Yukarıda belirtilen ve flaster dışında kalan çeşit kısa etkili nikotin preparatı türünde Türkiye'de halen çiğneme sakızı pazarlanmıştır. Kısa etkili preparatlar gün içinde sigara içenlerde oludğu gibi, sigara içme arzusu veya işlemi ortaya çıktığı zaman alınırlar.

Sakızlar nikotin reçine kompleksi şeklinde 2 mg veya 4 mg nikotin içerirler. Günde 20 sigaradan az içenlerde 2 mg'lık sakız ve daha fazla içenlerde ya da günde 15'ten fazla 2 mg'lık sakız almak zorunda kalanlarda 4 mg'lık sakız kullanılır. Günde 15 tane 4 mg'lık sakızdan fazla alınmamalıdır. Sigarayı birden bırakanlarda dozu (yitiliği) azaltmadan önce tedavi 3 ay devam etmelidir. Nikotin sakızı (nikotin cikleti de denilir) ağızda önce tadı tam olarak kendini hissetirene kadar çiğnenir. Sonra çiğnenmiş sakız diş eti ile yanak mukozası arasına yerleştirilerek, ağızdaki tat kaybolana kadar orada bırakılır. Bir sakızın salıverdiği nikotinin etkisi yaklaşık 30 dakika sürer. Sonra gerekirse yeni bir sakız ağıza konulur ve yukarıdaki işlem tekrarlanır.

Flaster kullananlarda bunlara ek olarak kısa etkili nikotin preparatları gerekirse alınabilir. Fakat bu preparatların vareniklin veya bupropion ile kombine edilmesi tavsiye edilmez.

17.5 mg (10 cm^2) , 35 mg (20 cm^2) ve 52.5 mg (30 cm^2) nikotin içerir. 20 cm^2 ve 30 cm^2'lik, sırasıyla yüksek ve orta yitikilkli flasterler günlük sigara tüketimi 10'un üstünde olanlarda kullanılır (BNF52, 2011). Hergün bir flaster uygulanır. 16 saatlik nikotin flasterleri, içlerindeki nikotini 24 saat boyunca sabit hızda cilt içinden geçmek suretiyle cilt altı dokusundaki kapilerlere (dolaşıma) salıveriler.

Bunun sonucu plazma nikotin düzeyi, sigara veya ciklet alanlardakinden farklı olarak intermitent yükselmeler değil, plato şeklinde sürekli, fakat hafif yükselme gösterir. Flaster genellikle sigara içmeye benzeyen keyif verici bir etki yapmaz, reseptör desensitizasyonu yapar; bağımlılık derecesi yüksek olmayan bağımlılarda tercih edilir. Nikotin flasteri uygulandığı cilt bölgesinde kaşıntı, kızarma ve sıcaklık duyumsamaya neden olabilir; ayrıca çarpıntı ve başağrısı yapabilir. Bütün nikotin preparatları hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, peptik ülser, periferik damar hastalığı, yeni serebrovasküler atak (geçici iskemik ataklar dahil), ciddi aritmi, diyabet, hipertiroidizm ve karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrindikedir, en fazla üç ay kullanılmalıdır.

Diğer nikotin preparatları: Yukarıda belirtilen kısa etki süreli nikotin preparatları da (nikotin pastili, dilaltı tableti, oral ve nazal spreyleri ve inhalasyon kartuşu gibi) NRT'de kullanılır. Türkiye'de halen pazarlanmamış olan bu preparatların kullanılışı için bkz. Kayaalp, 2011).

Nikotinin halen denenmekte olan diğer kullanılış yerleri: Deneysel modellerde, sıçan ve maymunların medial septal nukleuslarında oluşturulan lezyon sonucunda meydana gelen bellek bozukluğunun nikotin uygulanmasıyla düzeltildiği saptanmıştır. Bu gözlem Alzheimer hastalığının oluşmasında sigaranın koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Yine nikotinin insanda bellek ve diğer kognitif fonksiyonları artırması ve **Alzheimer hastalarındaki** postmortem incelemelerin bu hastalıkta frontal korteks, striatum ve hipokampusta nikotinik kolinerjik reseptör kaybı olduğunu göstermesi, nikotinin ve nikotin analoglarının (ABT 418 maddesi gibi) bu hastalıkta denenmesine yol açmıştır. Reseptör kaybı henüz fazla olmayan erken dönem hastalarında başarılı sonuç alınmışsa da, yapılan sistematik taramalarda yeterli kanıt bulunamamıştır.

Epidemiyolojik incelemelerin, sigara içenlerde **Parkinson hastalığı** insidensinin içmeyenlere göre yaklaşık % 50 düşük oluşunu göstermesi ve nikotinin beyinde dopaminerjik uçlardan dopamin salıverilmesini artırdığının bulunması, bu maddenin Parkinson hastalarında denenmesine yol açmıştır. Aynı şekilde sigara içenlerde **ülseratif kolit** riskinin düşük olduğunun bulunması ve bu hastalığın sigara içenlerin sigarayı bırakmasının ardından nüks göstermesi gözlemi, nikotinin bu hastalıkta terapötik değeri olabileceğini düşündürmüştür. Sözü edilen iki hastalıkta denemeler sürmektedir. Ülseratif kolitte nikotin'in akut nüksler sırasında etkili olduğu, fakat idame tedavisinde başarısız olduğu gösterilmiştir. Çocuklukta başlayan ve yinelenen motor ve vokal (sesli) tikler ile bazı psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği **Tourette sendromunda** nikotin'in tiklerin sıklığını ve derecesini azalttığı bulunmuştur. Bu sendromun tedavisinde halen kullanılan haloperidol ve benzeri antidopaminerjik ilaçların nöroleptik etkisinin nikotin tarafından potansiyalize edildiği deney hayvanlarında gösterilmiştir. Nikotin, **hiperaktivite ve dikkat eksikliği bozukluğu (hiperaktif çocuk), obstrüktif uyku apnesi** (bkz.

60. Konu), **depresyon** ve **şizofrenide** denenmektedir. Ayrıca **analjezik** olarak yararlı olabilme potansiyeli vardır.

Nikotin dışında kalan nikotinik reseptör agonistlerinin kullanılışı: Bu grupta vareniklin ve bupropion vardır.

Bupropion: Antidepresan ilaç olarak çıkarılmış, sonra sigara bıraktırma amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Bu indikasyondaki terapötik etkisinin mekanizması aydınlatılmamıştır. Beyinde opminerjik ve noradrenerjik sistemleri uyarması ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Sigarayı bırakmak isteyenlerde hedeflenen bırakma tarihinden önce 1-2 hafta başlangıçta günde iki kez 150 mg ağızdan verilir. Sigarayı kestikten sonra da vermeye devam edilir. Toplam tedavi süresi 7-9 haftadır. Bağımlı 7 haftalık ugyulamadan sonra sigaradan vazgeçmemişse tedavi kesilir. Yaşlılarda ve konvülsiyon riski olanlarda günde 150 mg'ın üstüne çıkılmaz. Bupropion'un konvülsiyon ve hipertansiyon yapma riski vardır. Ayrıca gastrointestinal bozukluklar, anksiyete, sersemlik, zihinsel konsantrasyonda bozulma, psikoz belirtileri, görme bozuklukları ve nadiren postüral hipotansiyon yapabilir.

Vareniklin: Selektif niketlikte nikotinik reseptör parsiyle agonistidir. Sigarayı bıraktırma programında yardımcı ilaç olarak erişkinlerde, kesin bırakma tarihinden 1-2 hafta (en fazla 5 hafta) önce başlanarak başlangıçta günde bir kez 500 mikrogram dozunda ağızdan verilir, sonra doz günde 2 kez 500 mikrograma çıkartılır. Sigarayı bıraktıktan sora devam edilmek üzere toplam 12 haftalık bir kür yapılır. Bırakanlarda sigara içme nüksünü önlemek için ikinci bir 12 haftalık kür uygulanabilir. İlaç kesilirken doz giderek azaltılmalıdır. Birden kesilmesi irritabilite, depresyon ve uykusuzluk yapabilir ve nüks riskini artırabilir. Yan tesirleri arasında gastrointestinal bozukluklar, uyuşukluk, sersemlik, uyku bozukluğu, anormal rüyalar, iştahın bozulması ve aritmiler bulunur. Panik atak, seksüel disfonksiyon, miyokard infartusu, depresyon, agresif davranış, psikoz ve intihar düşüncesi yapabildiği bildirilmiştir.

Akut nikotin zehirlenmesi: Nikotin insektisid olarak kullanıldığında veya kaza ile veya meslek nedeniyle ıslak ya da nemli tütün yapraklarına fazla maruz kalındığında, yine çocukların nikotin içeren pestisidleri yanlışlıkla alması ya da tütün ürünlerini çiğnemeleri veya yemeleri sonucunda akut zehirlenme ortaya çıkabilir. Ayrıca fazla miktarda nikotin cikleti çiğnendiğinde de akut nikotin zehirlenmesi olabilir. Saf nikotin veya nikotin solüsyonunun toksisitesinin fazlalığı ve çok çabuk absorbe edilmesi, zehirlenmenin birkaç dakika gibi kısa zamanda ortaya çıkmasına ve kişinin hemen ölmesine neden olabilir. Akut nikotin zehirlenmesi ve tedavisine 11. Baskıda değinilmiştir (bkz. s. 1011).

GANGLİYONLARI STİMÜLE EDEN DİĞER MADDELER

Nikotinden başka diğer bazı maddeler de gangliyonları ve adrenal medullayı stimüle edebilir; ancak tedavi yönünden önemleri yoktur.

Bunlardan biri, Lobelia inflata bitkisinden elde edilen bir alkaloid olan **lobelin** ve diğer ikisi sentetik kuvaterner amin türevi olan **tetrametilamonyum** ve **dimetilfenilpiperazinyum** (DMPP)'dir. Bu maddeler ilaç olarak kullanılmazlar. Bazı parasempatomimetik ilaçlar (pilokarpin ve deneysel bir ilaç olan McN–A 343 gibi), otonomik gangliyonlarda muskarinik reseptörleri aktive ederek gangliyonları uyarırlar. Bunların etkisi nikotinik ilaçlara oranla zayıftır. Etkileri atropinle bloke edilir. Histamin, serotonin, anjiotensin ve bradikinin de kendilerine özgü reseptörler aracılığı ile gangliyon hücrelerini ve adrenal medulla hücrelerini uyarırlar. Bunlara Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2309).

II. SİGARA VE SAĞLIK

Sigara tiryakiliği, birçok ülkede en yaygın ve en öldürücü toplumsal toksikolojik olaydır. Ölüm uzun bir süre sonra ve dolaylı bir şekilde olduğu için sigaranın zararı yeterince önemsenmez. Türkiye'de 18 yaş ve üzeri sigara içme alışkanlığı ilk kez 1993 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan araştırmada %33,6 (kadında %13,5, erkekte %57,8) olarak saptanmış , daha sonra 2003 yılında yapılan Ulusal Hastalık Yükü Araştırması'nda da %32,93 (kadında %19,20, erkekte %51,19) olarak belirlenmiştir.. 2003 Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması'nda da 15-49 yaş grubu kadınlarda sigara içme sıklığının %28, gebelerde %1, emzirenlerde %20 olduğu saptanmıştır. Türkiye Avrupa ülkeleri arasında sigara tüketiminde üçüncü sırada, dünya ülkeleri arasında yedinci sırada yer almaktadır. 20. yüzyılda da Dünya'da 100 milyon kişinin tütün kullanımı nedeniyle öldüğü ve her yıl yaklaşık 6 milyon kişinin de ölmekte olduğu bilinmektedir (DSÖ 2011). Türkiye'de ise tütün nedeniyle her yıl 100 bin kişi ölmektedir (tüm ölümlerin dörte biri). Sağlık Bakanlığının Türkiye'yi temsil eden örnek üzerinde yaptırdığı araştırmada, sigara içme oranı % 44 (erkeklerde %62.8, kadınlarda %24.8) bulumuştur (PİAR 1988). DSÖ ve ABD Hastalık Kontrol Merkezi'nin geliştirdiği standart yöntemle tüm ülkelerde yapılmasını önerdiği Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) Türkiye'de 2008 sonunda gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmaya göre, 15 yaş üzeri yetişkinlerin % 31.2 si (16 milyon kişi) sigara içmektedir. Bu oran erkeklerde %47.9 (12 milyon kişi) ve kadınlarda %15.2 (4 milyon kişi) dir. Her gün sigara içenlerin %66.1'i yarım paketten, %15.5'i ise bir paketten fazla sigara içmekte olup, bunların % 58.9'u sigara içmeye 18 yaşından önce başlamışlardır.

Toksik etken olarak sigara tütün dumanı: Sigara dumanının bileşimi, tütünün bileşiminden oldukça farklıdır. Bu farkın nedeni tütünün yanması (pirolizis) sonucu tütün içindeki kimyasal bileşiklerin kısmen veya tamamen yeni bileşiklere dönüşmesidir. Sigaranın yanan ucunda temperatürün 980–1050°C olduğu kestirilmiştir.

Sigara dumanı bir **aerosol**dur. Çapları genellikle 0.1 ile 1 μm arasında değişen sıvı ve katı partiküllerle gazlardan oluşur. Dumanın bileşimi tütünün türüne, sigaranın gevşek veya sıkı yapılmasına, nem derecesine, kalınlığına ve kağıdına göre ve doğaldır ki sigaranın filtreli olup olma-

* Nomal bir sigarada, kullanılan tütünün türüne göre değişmekle beraber, 15–20 mg nikotin bulunduğu kabul edilir. Sigara içildiği zaman nikotinin yanarak ayrışma (pirolizis) sonucu, büyükçe bir kısmının tahrip edilmesi ve sigaradan çıkan dumanın sadece bir kısmının inhalasyonu nedeniyle vücuda giren nikotin miktarı 0.37-1.56 mg kadardır. Bazı ülkelerde pazarlanan, nikotini ve katranı azaltılmış "hafif" sigara içildiğinde, bu miktar 0.05 mg'a kadar düşebilir. Sigara içildiği zaman nikotinin vücuda giren miktarı, inhalasyonun niteliğine (derinlik ve dumanı içerde tutma süresi gibi), sıklığına ve atılan izmaritin uzunluğuna bağlıdır. Doğaldır ki, filtresiz sigara içildiğinde alınan nikotin oranı artar.

masına göre değişir. Sigara dumanı içeri çekildiği sırada çıkan dumanla, arada kalan zaman sırasında dışa giden duman arasında ve ayrıca, sigara yakıldığında başlangıçta çıkan dumanla sigaranın bitimine yakın çıkan duman arasında bileşim bakımından fark vardır. Sigara dumanı içinde, tütünün yanması sonucu oluşan yaklaşık 4000 çeşit kimyasal madde bulunur. Bunların 50 tanesi karsinojen olmak üzere 250 den fazlası sağlığa zararlı niteliktedir.

Sigara dumanında nikotin, nem ve karbon monoksid çıktıktan sonra geri kalan maddelerin tümü, dumanın **katran fazı** olarak tanımlanır. Katran fazı içinde çeşitli **aromatik nitrozaminler, aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar** (örneğin benzo (a) piren ve 2–OH benzo (a) piren) gibi karsinojenik etkinliği yüksek olan maddeler bulunur. Bunlar içinde sigara dumanının karsinojenik etkisine en fazla katkıda bulunanların **tütüne–özgül N–nitrozaminler** ("torbacco–specific N–nitrosamines, TSNA") denilen N'–nitrozonornikotin (NNN) ve 4–(metilnitrozamin)–1–(3–piridil)–1–butanon (NNK) olduğu sanılmaktadır; bu maddeler nikotinden ve diğer tütün alkaloidlerinden tütünün işlenmesi ve sigara içilmesi sırasında oluşur. Çiğneme tütünü içinde de bulunduklarından bazı ülkelerde görülen tütün çiğneme alışkanlığı da sigara içenlerde görülen kanser türlerine riski artırır. Sigara dumanının katran fazı içinde ayrıca hidrosyanik asid, furfural, akrolein, nitrik oksid, nitrojen dioksid ve çeşitli fenol bileşikleri gibi **tahriş edici ve toksik bileşikler** de bulunur. Dumandaki syanür nedeniyle sigara içenlerin kanında onun metaboliti olan tiyosyanat vardır. Duman içinde nikel, radyoaktif polonyum–210 gibi metaller ve arsenik oksid de bulunur. Bu maddeler de karsinojeniktir. Tütündeki polonyumun kaynağı fosfatlı suni gübredir. Tütün tarımı için kullanılan insektisid maddeler ve bunların yanma ürünleri de duman içinde bulunabilir.

Sigaraların nikotin, katran ve karbon monoksid verimleri: Sigara inhalasyon yoluyla uygulanan nikotin için yapılmış bir farmasötik şekilmiş gibi kabul edilebilir. Sigara dumanı mükemmel bir aerosoldur. Sistemik uygulanan ilaç ürünleri içindeki etkin maddeler için olduğu gibi, sigaranın farmakolojik bakımdan etkin maddesi olan nikotin ve toksikolojik yönden etkin maddeleri olan katran ve karbon monoksid için de **biyoyararlanım değerleri** vardır. Belirli bir sigara çeşidinin biyoyararlanımı yani inhale edilen duman içinde onu içen insana verilen nikotin ve katran miktarı, sigara yapımcıları ve kontrol kuruluşları tarafından karşılaştırmalı olarak dolaylı yöntemlerle, başka bir deyişle yapay bir biçimde ölçülür. Bu miktara sigaranın **nikotin verimi ve katran verimi** adı verilir. Normal bir sigaranın nikotin verimi genellikle 1–2 mg, katran verimiş ise 16–30 mg arasındadır. Türkiye dahil bazı ülkelerde **düşük katranlı sigaralar** yapılmıştır; düşük katranlı sigara ABD'de katran verimi 16 mg'dan düşük sigara olarak tanımlanmıştır.

Kronik tütün dumanı zehirlenmesi: Sigara, pipo ve puro içenlerde devamlı tütün dumanı inhalasyonu, solunum yolları üzerindeki lokal etkisi ve duman içindeki maddelerin absorpsiyonla vücuda girmesi yani sistemik etkisi nedeniyle kronik patolojik bozukluklara yol açar. Bu bozukluklar, içilen günlük sigara sayısı ve sürekli sigara içilen yıl sayısına bağımlı bir derecede oluşurlar. Sözkonusu durum kronik tütün dumanı zehirlenmesi olarak adlandırılabilir. Bu zehirlenme belirtilerinden, belirtinin türüne göre değişen bir derecede olmak üzere **dumanın başlıca dört öğesi** sorumludur: (i) nikotin, (ii) katran fazındaki karsinojenik bileşikler, (iii) katran fazındaki tahriş edici bileşikler ve (iv) gaz fazındaki karbon monoksid.

Sigara dumanının yaptığı patolojik bozukluklardan en başta gelen üç tanesi: **(i) Kanser, (ii) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve (iii) Ateroskleroz ve buna bağlı koroner kalp hastalığı**'dır. Bu bozukluklardan ilkinin oluşmasında dumanın katran fazındaki karsinojenik bileşikler, ikincisinde nikotin, katran fazındaki tahriş edici bileşikler ve asılı partiküller, üçüncüsünde ise dumandaki karbon monoksid ve nikotin başrolü oynarlar. Sayılan bozuklukların oluşmasında katkıda bulunan diğer risk faktörleri de kişide mevcutsa sigara içmenin zararlı tesiri daha da artar. Puro ve pipo dumanı, sigara dumanı gibi inhale edilmeyip, genellikle sadece ağız boşluğuna alınıp dışarı bırakıldığından neden oldukları kronik bozuklukları sigara içeninkine göre genellikle daha hafif olurlar.

Kronik sigara içmeye bağlı hastalıklar, yıllık mortaliteyi artıran doğal hastalık gruplarına oranla **önlenilmesi çok daha kolay olan** hastalıklar olarak kabul edilirler. Buna karşın kişisel sağlık konusunda yeterli derecede bilinçlenmiş toplumlarda bile yıllık mortalite istatistiklerinde önemli yer tutmakta devam etmektedirler.

Tütün kullanımı önlenebilir ölümlerin en büyük nedenidir. Tütün içmenin sağlık üzerine olan zararlı etkisi konusunda ABD'de ve İngiltere'de daha başka etraflı incelemeler de yapılmıştır. Sonuç olarak sigara içmenin sağlık üzerinde belirgin zararlı etkisi olduğu, insan ömrünü içilen günlük sigara sayısı ve içme süresi ile orantılı bir ölçüde azalttığı bulunmuştur. İngiltere'de yayınlanan bir raporda 35 yaşındaki erkek nüfus kesimi içinde 65 yaşından önce ölecek olanların yüzdesinin aşağıdaki şekilde olduğu belirtilmiştir.

Sigara içmeyenler %15

Günde 1-14 sigara içenler %22

Günde 15-24 sigara içenler %25

Günde 25 ve daha fazla sigara içenler %33

Gerçekte sigara içme, her yaştaki kişide onun beklenen ömrünü içilen günlük sigara sayısı ile orantılı olarak az veya çok belirgin bir şekilde azaltır. Örneğin ABD'de yapılan bir incelemede, 30-35 yaşlar arasında olan ve günde

2 paket sigara içen kişilerin ortalama ömrünün, sigara içmeyen aynı yaştaki kişilere göre 3-10 yıl daha kısa olduğu izlenmiştir.

Sigara içenlerde **aşağıdaki hastalıkların içmeyenlere göre daha fazla oluştuğu,** hastalığın türüne göre değişik derecelerde olmak üzere, saptanmıştır: akciğer, özofagus, baş ve boyun kanseri (dudak, larenks, farenks, burun ve ağız boşluğu skuamöz hücreli kanserleri), mide, pankreas, böbrek, mesane meme ve uterus serviks kanserleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyona bağlı olmayan koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, subaraknoid kanama, akciğer tüberkülozu, tromboangiitis obliterans, abdominal aorta anevrizması gelişmesi ve yırtılması. Sigara içmenin peptik ülser oluşmasını kolaylaştırıp kolay laştırmadığı bilinmemekle beraber, sigara içen peptik ülserlilerde nüks oranı artar; bu hastalıktan ölüm oranı sigara içenlerde sigara içmeyen ülserlilerde olduğundan daha fazladır. Bu fark sigara içmenin peptik ülserin nedbeleşmesini geciktirmesine bağlıdır. Tütün içmeye eşlik ettiği yukarda belirtilen patolojik durumlardan, fazla sigara

içenlerde içmeyenlere kıyasla görülme oranı en yüksek olan iki hastalık, **akciğer kanseri ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı**dır.

Yapılan retrospektif incelemeler akciğer kanserinin sigara içenlerde içmeyenlere göre 8-15 kez daha fazla görüldüğünü ve tüm akciğer kanserlerinin % 85'inin sigaraya bağlı olduğunu ortaya koymuştur. İngiltere'de puro ve pipo içenlerde bu oran 2-4 kezdir; bu ülkede, sözü edilen iki tütün preparatının sigaradan farklı olarak sadece ağıza çekilmesi farkın düşük olmasının nedenini oluşturabilir. İsviçre'de yapılan incelemeler sigara içenlerle puro veya pipo içenler arasında akciğer kanserine yakalanma olasılığı bakımından fark bulunmadığım göstermiştir. Sürekli sigara içenlerin altıda biri, yaşamlarının bir döneminde sigara içip bırakanların ise onda biri akciğer kanserine yakalanmaktadır. Tütün dumanının her ikisi de radyoaktif karsinojen olan radyo aktif kurşun ve polonium 210 da içerdiği, bunların bronşlarda biriktiği, kişi sigarayı bıraksa bile radyasyon salınımının sürdüğü saptanmıştır. Özbekistan'da yaşayan Ruslarda akciğer kanserinden ölüm oranı 100.000'de 22.9 olduğu halde, bu oran Özbeklerde sadece 1'dir; bu farkın, aynı bölgede yaşayan iki grup halk arasında sigara içenlerin oranı bakımından varolan farkı yansıttığı bildirilmiştir. Malign melanomalı hastalardan sigara içenlerde, hematojenik metastaz insidansının sigara içmeyenlerdekinden belirgin derecede fazla olduğu saptanmıştır. Bu durumun, sigara içmenin immünosüpresif etki sonucu kanda dolaşan doğal öldürücü hücreleri (natural killer cells) azaltmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Sigara içme B lenfositler düzeyinde de immünosüpresif etki yapar.

Sigara dumanı, içindeki nikotin ve tahriş edici maddelerden ziyade submikronik ufak partiküllerin özgül olmayan etkilerinden dolayı, bronşların daralmasına, hava yollarının rezistansının artmasına ve mukosiliyer transportun bozulmasına neden olur. Bir mikrondan daha küçük çaplı olan bu partiküller, bronşiyoller ve prealveoler duktuslar dahil solunum ağacının her tarafına ulaşırlar. Bu büyüklükteki inert partiküllerin bile hava yollarında rezistansı iki kez artırdığı saptanmıştır. Farkedilir bir dispne oluşması için rezistansın en az 4-5 katına çıkması gerektiği bulunmuştur. Devamlı sigara içenlerde, başlangıçta rezistans bu kadar fazlalaşmaz, fakat günlük hayatta yapılan efora veya atletik çalışmalara karşı dayanıksızlık yaratacak derecede artabilir. Tütün dumanı bronş ve trakea mukozasındaki epitel hücrelerinin kirpiklerini (epitelini) inhibe eder ve zamanla harap eder. Normal durumda mukusu larenks yönünde devamlı olarak iten ve böylece alt solunum yollarının sürekli temizlenmesini sağlayan trakea ve bronş mukozası kirpiklerinin silialarının tütün dumanı tarafından inhibe ve zamanla harap edilmesi bu yapıların yok olması, mukusun birikmesini ve infeksiyon oluşmasını kolaylaştırır. Yıllarca devamlı sigara içenlerde gelişen kronik bronşit zamanla astmatiform nitelik kazanır; bu duruma **sigara içenlerin respiratuvar sendromu** adı verilir. Ayrıca, sigara içenlerde amfizem ve atelektazi, içmeyenlere göre daha fazla görülür. Bunun nedeni, elastin ve bağ dokusunun yıkımında rol alan akciğer proteazlarının (nötrofil elastaz, matriks metalloproteinazi ve katepsin gibi) inhibitörü olan α_1-antitripsin enziminin, tütün dumanı tarafından inaktive edilmesidir. Alveoller çevresindeki bağ dokusunun, iltihap hücrelerinin salgıladığı elastaz tarafından yıkılması doğal enzim inhibitörü olan α1-antitripsin maddesi tarafından engellenir. Tiryakilerde amfizem oluşması kısmen bu olayla açıklanır.

Ateroskleroz ve buna bağlı koroner kalp hastalığı (stabil angina ve akut myokard infarktusu gibi) oluşmasında sigara içme **en önemli ve en yaygın üç risk faktöründen biri**dir (diğerleri hiperkolesterolemi ve hipertansiyondur) (bkz. 44. Konu). Sigara içen ve içmeyen binlerce kişinin otopsi materyali üzerinde yapılan makroskopik ve mikroskopik incelemeler koronerlerdeki aterosklerotik lezyonların, sigara içme süresi ve içilen günlük sigara sayısı ile orantılı bir şekilde arttığını göstermiştir. Örneğin koroner kalp hastalığı, diyabet ve hipertansif kalp hastalığı dışındaki nedenlerden ölen 1056 kişide yapılan bir incelemede (Auerbach ve Carter, 1980), ilerlemiş aterosklerozun günde 2 paket veya daha fazla sigara içenlerde, içmeyenlere oranla, en az dört kez daha sık, ateroskleroz belirtilerinden biri olan fibröz intima kalınlaşmasının ise 28 kez daha sık oluştuğu saptanmıştır. **Ateroskleroz** oluşmasında, duman içinde alınan nikotinin ve diğer bazı maddelerin, antitrombositik bir faktör olan ve damar endotelinden salıverilen prostasiklin'in sentezini azaltarak azaltmasının ve böylece trombosit agregabilitesini artırmasının, YDL kolesterol düzeyini düşürmesinin, DDL düzeyini yükseltmesinin, plazma fibrinojen ve hematokrit düzeyini yükseltmesinin (kan viskositesinde artma), kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltmasının katekolamin düzeyini artırarak myokardı daha irritabl yapmasının katkısı bulunabilir. Son çalışmalar sigara dumanının kalpte biçimsel değişikliğe yolaçacak ölçüde kalp kasındaki hücre bölünmesini etkilediği gösterilmiştir. Sigara dumanının aterojenik ve trombojenik etkisi vardır. Sigara dumanının fibrinojeni artırıcı etkisi pasif içicilerde bile gözlemlenmiştir.

Sigara dumanında önemli oranda karbon monoksid bulunması nedeniyle, fazla içenlerin kanındaki karboksihemoglobin oranı %10-15'e yükselebilir. Bu durum **atletik performansı** düşürebilir ve yüksek irtifadaki yerlerde yaşayanlarda dispne oluşturabilir.

Klinik incelemeler ve olgu kontrol tipi veya prospektif kohort tipi incelemeler de, **fatal veya non-fatal koroner kalp hastalığının** (myokard infarktusu dahil) sigara içenlerde, içmeyenlere göre, içilen günlük sigara sayısı ile orantılı bir şekilde daha fazla meydana geldiğini göstermiştir. Kardiyak ani ölümler sigara içenlerde daha fazla bulunmuştur. İnfarktus geçirdikten sonra sağkalım süresinin sigara içenlerde daha kısa olduğu ve ayrıca bunların infarktusun akut döneminde kurtulma şanslarının daha düşük olduğu saptanmıştır. ABD'de 1976-1986 yılları arasında, başlangıçta yaşları 30-55 olan yaklaşık 120.000 kadında yapılan bir prospektif kohort incelemesinde günde 25 veya daha fazla sigara içenlerde fatal koroner hastalığı, non-fatal myokard infarktusu ve stabil angina için göreli risk sırasıyla 5.5, 5.8 ve 2.6 olarak bulunmuştur (Willett ve diğ., 1987). İlginç olarak günde 1-4 sigara içenlerde bile risk 2.5 kez artmaktadır. Fazla içenlerde hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diyabet gibi diğer risk faktörleri varsa göreli risk 20 dolayına yükselmektedir. Sigara içmenin hemorajik ve non-hemorajik **inme riskini** erkeklerde daha fazla olmak üzere 4.5 keze kadar artırabildiği kestirilmiştir.

Sigaranın koroner kalp hastalığı oluşması üzerindeki **artırıcı etkisi kalıcı değildir.** Sigarayı bıraktıktan sonra olumsuz etki bir yıl sonra giderek azalmaya başlar. Birkaç yıl öncesine kadar sigara içip bırakanlarda hiç içmeyen

kontrol grubundakine göre riskte artma bulunmaz veya çok azdır.

ABD'de yapılan epidemiyolojik incelemelere göre, bu ülkede 1970'lerin başından itibaren kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranı giderek azalmaktadır. Bu azalmanın %50'sinin sigara içenlerin sayısındaki azalmaya, %25'inin serum kolesterol düzeyinin azalmasına ve %25'inin hipertansiyon kontrolunun düzeltilmiş olmasına bağlı olduğu kestirilmiştir (Kanne, 1981).

Sigara içen **gebe kadınlarda** gebelik sırasında uterus kanaması, plasenta previa, abruptio plasenta, membranların erken yırtılması, düşük ve ölü doğum sıklığının yükseldiği saptanmıştır. Bunlardan doğan **bebeklerin vücut ağırlığı,** içmeyenlerinkine oranla daha düşük olur. Gebelik sırasında içilen günlük sigara sayısı ile **bebek ağırlığındaki eksiklik** arasında belirgin bir doz-yanıt ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bu bebeklerde perinatal mortalite ve ani ölüm günlük sigara sayısına paralel bir oranda daha fazla bulunmuştur. Sigara içmenin, içilen günlük sigara sayısı ile orantılı bir ölçüde, kadınlarda (fakat erkeklerde değil) **fertiliteyi azalttığı** bulunmuştur. Yine kadınlarda özellikle myokard infarktusu ve akciğer kanseri gibi sigara ile ilişkili hastalıkların görülme sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Sigara içmenin **antiestrojenik etkisi** vardır. Bu, enzim indüksiyonu sonucu estrojenik hormonların yıkımının hızlanmasına ve ayrıca kanda seks hormonu bağlayan globülin düzeyinin yükselmesine bağlıdır. Sigara içmenin, kadınlarda **fertiliteyi azaltması** bu olayla ilişkili olabilir. Sigara içen kadınların in vitro fertilizasyon ile gebe kalma şansları da %34'e, kadar düşmektedir. Ayrıca sigara içen kadınlarda menopoz 1-2 yıl erken başlar. Premenopozal dönemdeki ve erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda kemik dansitesindeki azalma, sigara içenlerde içmeyenlerdekinden daha hızlı olur. **Postmenopozal osteoporotik kemik kırıkları,** sigara içen kadınlarda, özellikle şişman olmayanlarda, sigara içmeyenlerden daha sık görülür. Osteoporozun önlenmesi için kullanılan estrojenik ilaçların önleyici etkinliği sigara içenlerde daha zayıf olur veya hiç olmaz. Ayrıca, kadınlarda femur başında **osteonekroz** oluşma riski (kemik dolaşım bozukluğuna bağlı) sigara içenlerde 4 kezden fazla artmış bulunmuştur. Sigara içme, erkeklerde de yaşa bağlı olarak orta yaşlardan itibaren gelişen **kemik dansitesi** azalmasını hızlandırır. Öte yandan sigara içmenin antiestrojenik etkisi nedeniyle, sigara içen kadınlarda endometriyum kanseri riski, özellikle menopozdan sonra azalır.

Kadınlarda özellikle myokard infarktusu ve akciğer kanseri gibi sigara ile ilişkili hastalıkların görülme sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Sigara içme, sigara içmenin süre ve miktarı ile orantılı bir şekilde **yüz derisinin erken kırışmasına** yol açar. Sigara içenlerde nadir görülen ciddi bir komplikasyon **tütün ambliyopisidir.** Bu durum görme keskinliğinin giderek azalması şeklinde ortaya çıkar. Tütün kesilmediği takdirde optik sinir atrofisine ve körlüğe neden olabilir.

Pasif sigara içme ve "ikinci el duman": Kapalı bir ortamda sigara içenlerin inhale edip üfledikleri dumanın ve inhalasyonlar arasında sigara ve diğer tütün preparatlarından doğrudan doğruya havaya kaışanan dumanın, havada birikmesi sonucu, aynı ortamda bulunan sigara içmeyen kişilerce solunması, **pasif sigara** içme adını alır. Sigara içenin içine çektiği dumanı üflemesi ve çekmeler arasında çıkan dumanın havaya karışması sonucu kapalı ortama giren dumana "ikinci el duman" (second hand smoke) adı verilir. ABD Sağlık ve İnsan Kaynakları Servisleri Bakanlığının National Toxicology Program (NTP) adlı kuruluşu 2002'de yayımladığı 10. Raporunda "ikinci el duman"ın bile kanserojen olduğuna elindeki kanıtlara dayanarak karar vermiştir. Bu karardan hareketle ev, işyeri, kahvehane, taşıtlar ve benzeri kapalı yerlerde sigara içenlerin ortama kanserojen madde yaydıkları söylenebilir.

Dünyada her yıl sigaraya bağlı ölümlerin 600 binini pasif içiciler oluşturmaktadır. İkinci el dumana maruz kalma veya başka bir ifadeyle pasif sigara içme, maruz kalma uzun sürerse, tiryakilerdekine göre daha düşük şiddette ve daha seyrek de olsa aynı kronik bozukluklara neden olur. İngilterede Sağlık Bakanlığı Tütün ve Sağlık Bilimsel Komitesi (SCOTH) 1998-2004 yılları arasında yayımlanmış epidemiyolojik çalışmaların analizine dayanan raporunda, ikinci el sigara dumanının akciğer kanseri ve iskemik kalp hastalığı riskini görece az da olsa artırdığını saptamış (göreli risk sırasıyla 1.25 ve 1.24) ve bebek ve çocukların sağlığına zarar verdiğini (bu arada pnömoni, bronşit, orta kulak iltihabı, akciğer fonksiyonlarında bozulma ve ani bebek ölümü [beşik ölümü/cot death] ve astma gelişmesi riskini artırdığını doğrulamıştır.

Pasif sigara içme stabil angina gelişmiş hastalarda ekzersize dayanıklılığı azaltır ve ekzersiz sırasında angina nöbeti oluşmasını kolaylaştırır. Astmalı hastalarda hava yollarının hava akışına direncini artırır ve astma nöbeti oluşmasını kolaylaştırır.

Son yıllarda, pasif sigara içme konusunda yapılan araştırmalarda subjektif ölçütler yanında, nikotinin değişime uğrayıp vücuttan biriken yavaşlatılması ve vücut sıvılarında bulunan 'kotinin'in adlı metabolitinin düzeyi (tütün dumanına maruz kalma ile orantılı olması nedeniyle) kullanılmaktadır. İdrar için kabul edilen kotin sınır değeri 6.5 ng/ml'dir.

Dünyada ve Türkiyede tütün Kontrolü: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tütün talep ve arzının azaltılması ve ülkelerin tütün firmaları ile mücadelesi amacıyla 2003 yılında uluslararası **TKÇS**-Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesini (Framework Convention on Tobacco Control) kabul etmiştir. Bu sözleşme, 2004 yılında TBMM tarafından da kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. DSÖ, 2008 de bu sözleşmede yer alan hususları gerçekleştirmek amacıyla geliştirilen stratejilerin ingilizce başharflerinden oluşan ve **MPOWER** olarak bilinen programı oluşturmuştur.

Osmanlı İmparorluğu'nun 1862 yılında kurduğu İnhisarlar İdaresi (Tekel Genel Müdürlüğü) tütün ürünlerinin üretimini tekelinde bulundurmasına karşın hiçbir zaman bu ürünlerin reklamını yapmamıştır. 1984 yılında yabancı sigaraların önce ithalatına, daha sonra ülkemizde üretim ve satışına izin verilmesi sonucu sigara reklamları başlamış ve sigara tüketimi hızla artmıştır. Bunun üzerine TBMM, 1996 yılında 4207 sayılı 'Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun'u çıkarmıştır. TKÇS doğrultusında, 4207 sayılı Kanundaki yasak ve yaptırımlar genişletilerek 2008 yılında 5727 sayılı Kanun ile tüm kapalı alanlar yasaklar kapsamına alınmıştır. Bu değişikliğin başarılı olduğu, yapılan tüm araştırmalarda görülmektedir.

III. GANGLİYON BLOKE EDİCİ İLAÇLAR

Bu ilaçlar tıpkı nöromüsküler bloke edici ilaçlar (bkz. 57. Konu,) gibi **etki mekanizmalarına göre** ikiye ayrılırlar:

(i) Kompetisyon suretiyle veya nikotinik reseptör içindeki katyon kanalını tıkamak suretiyle blok yapanlar: Bunlardan ilk bulunanı tetraetilamonyum (TEA) ve heksametonyum (C6)dır. Gangliyonlarda ve adrenal medulladaki sinapslarda nikotinik reseptörlere karşı nörotransmiter asetilkolin ile yarışırlar. Meydana gelen blok sinapslarda asetilkolin konsantrasyonunu artırmak suretiyle (örneğin antikolinesteraz ilaçlar verilerek) ortadan kaldırılabilir. Daha sonra, bu ilaçların kısmen reseptördeki asetilkolin bağlanma noktasına dokunmadan, reseptör içindeki katyon kanalını doğruda bloke ettikleri saptanmıştır. Kanal blokajı, reseptör blokajının aksine, agonist (asetilkolin) konsantrasyonu yükseldiğinde azalmaz, artar; çünkü, bu durumda agonist daha fazla kanalı açtığı için blokör ilacın kanalın içindeki bağlanma yerine ulaşması artar.

Bu gruptaki gangliyon bloke ediciler gangliyonları selektif olmayan bir şekilde bloke ettiklerinden fazla yan tesir yaparlar ve ilaç olarak kısıtlı indikasyonlarda kullanılırlar. Grubun genel farmakolojik özelliklerinden ve içerdiği ilaçlardan aşağıda söz edilmiştir.

(ii) Depolarizasyon suretiyle blok yapanlar: Nikotin ve gangliyonları stimüle eden diğer nikotinik maddeler ve antikolinesteraz ilaçlar aşırı dozda verildiklerinde gangliyon hücreleri ve adrenal medulladaki kromafin hücrelerde uzun süren depolarizasyon ve desensitizasyon yaparak impuls aşırımını bloke ederler. Bu ikinci gruptaki maddelerin gangliyon bloke edici ilaç olarak değeri yoktur.

Kompetisyon suretiyle veya kanalı bloke ederek gangliyon blokajı yapan ilaçlar

Bu grup ilaçlar esas olarak hipertansiyon ve periferik damar hastalıklarının tedavisi için çıkarılmışlardır. Hepsi de sentetik ilaçlardır.

Farmakolojik etkileri: Gangliyon bloke edici ilaçlar, hem sempatik ve hem de parasempatik gangliyonları bloke ettiklerinden selektif etki göstermezler. İlk bulunan ve mono-kuvaterner amin grubu içeren TEA ile ondan sonra çıkarılan ve bis-kuvaterner amin grubu içeren heksametonyum etki süreleri çok kısa olduğundan klinik kullanılışa girememişlerdir. Sadece sempatik veya sadece parasempatik gangliyonları bloke eden bir ilaç şimdiye kadar bulunmamıştır. Farmakolojik etki profili, sempatolitik ve parasempatolitik ilaçların etkilerinin toplamı gibidir. Klinikteki kısıtlı kullanılışları kardiyovasküler etkilerine dayanır. Bu etkiler yanında çok çeşitli yan tesirler oluştururlar. Ayrıca kardiyovasküler etkilerine karşı görece çabuk bir şekilde tolerans gelişir. Bu nedenlerle ilaç olarak değerleri düşüktür. Otonom sinir sisteminin incelenmesi ve bazı klinik durumlarda bu sistemin katkısının ortaya çıkarılması için test aracı olarak kullanılabilirler.

Kardiyovasküler sistemi belirgin bir şekilde etkiler ve postüral hipotansiyon yaparlar. Bu tesirin oluşması aşağıdaki etkilerine bağlıdır:

(i) Rezistans damarlarından sempatik tonusun kaldırılması sonucu vazodilatasyon yaparlar ve total periferik rezistansı düşürürler. (ii) Kapasitans damarlarında (venüller ve venler) sempatik tonusu düşürürler, kanın periferde göllenmesine ve venöz dönüşün azalmasına neden olurlar. (iii) Venöz dönüşün azaltılması ve ventriküller üzerinde sempatik uyarıcı tonusun kaldırılması nedeniyle kalp debisini düşürürler.

Çeşitli organlardan geçen **kan akımında oluşturdukları değişme,** onlarda periferik rezistansın azalma derecesi ile ortalama kan basıncının azalma derecesi arasındaki orana bağlıdır. Eğer bu iki parametre aynı oranda azalmışsa, organdan geçen kan akımında belirgin bir değişme oluşturmazlar. Kişide hipertansiyon bulunması, ayakta veya yatar durumda olma ve organın damarlarının ateroskleroz olması gibi etkenler de kan akımında ilaçtan sonra oluşan değişmenin yönünü etkiler. Çizgili kasların kan akımında belirgin bir değişme yapmazlar; fakat ekstremitelerden geçen total kan akımını artırırlar. Serebral, splanknik ve renal kan akımını azaltırlar; fakat yatar durumdaki hipertansiyonlu hastalarda böbrek kan akımını çoğaltabilirler. Böbrekte glomerüler filtrasyon hızını düşürürler. Beyin kan akımındaki azalma ayakta duran hastada baş dönmesi ve senkop yapacak kadar belirgin olur. Ciltten geçen kan akımını artırırlar ve kızarma yaparlar. Koroner kan akımını kan basıncı düşmesi ile orantılı bir ölçüde azaltırlar; koroner kalp hastalığı olan hastalarda kan akımı angina nöbetine neden olacak derecede azalabilir. Serebral ve renal arterlerinde ateroskleroz bulunan hastalarda da akım azalması bu organlarda belirgin fonksiyonel bozukluk oluşturacak kadar fazla olur.

Kalp atış hızını genellikle artırırlar. Taşikardili hastalarda ise azalma yapabilirler. Periferde kan göllenmesine yol açıp venöz dönüşü azaltmaları ve aortik basıncı düşürmeleri nedeniyle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yetmezlik belirtilerini hafifletebilirler. Bu ilaçların periferde oluşturduğu kan göllenmesi, kalbin hemodinamiği üzerine veneseksiyon (kan alma) gibi tesir eder.

Mide–barsak kanalının **tonus ve motilitesini azaltırlar.** Midenin boşalma süresini uzatırlar. Kabızlık ve yüksek dozda paralitik ileus oluştururlar. Mesanede detrusor kasların tonusunu azaltıklarından mesanenin kapasitesini artırırlar ve miksiyonu güçleştirirler. İdrar retansiyonuna ve miksiyon sonunda rezidü idrar kalmasına neden olurlar.

Dış salgı bezlerinin salgısını azaltırlar. Terleme azalır ve ciltte kuruluk olur. Salya, gözyaşı bezi ve mukozaların salgısı azalır; ağız, göz ve solunum yolları mukozasında kuruluk olur. **Midenin asid salgılayan bezleri inhibe edilir,** salgının hacmi ve asidliği azalır. Besin alınmasına veya insülin verilmesine bağlı refleks asid salgısı belirgin şekilde azalır. Histamin, gastrin, alkol ve et suyunun yaptığı salgı artması ise etkilenmez. Gözde tam olmayan bir midriyazis ve sikloplejі gelişir; yakın görme bozulur. Vazodilatör etki nedeniyle konjonktivada hiperemi olur. Erkeklerde, parasempatik gangliyonların blokajı sonucu **ereksiyon güçlüğü,** sempatik gangliyonların blokajı sonucu ise **ejakülasyon güçlüğü** yaparlar. Sonuçta **impotans** oluştururlar.

Bu ilaçların çoğu kan–beyin engelini aşamadıklarından, mekamilamin ve pempidin hariç, genellikle santral etki yapmazlar.

Tolerans: Gangliyon bloke edici ilaçlar devamlı verildiklerinde, yaptıkları hipotansiyon ve diğer kardiyovasküler etkilerin şiddeti giderek azalır. Bu, tolerans gelişmesine bağlıdır. 4–8 hafta süre ile devamlı kullanılmaları halinde

tam bir tolerans oluşur. Bu ilaçların parasempatolitik etkilerine karşı tolerans gelişmediğinden, sözkonusu olayın absorpsiyon azalması veya diğer bir farmakokinetik değişikliğe değil, gerçek bir farmakolojik toleransa bağlı olduğu sanılmaktadır. Gangliyon bloke edicilere karşı tolerans geliştiğinde sempatik gangliyonlarda impuls aşırımı, muskarinik nitelikteki ikincil sinapslar üzerinden kısmen sürdürülebilir. Köpeklere mekamilamin ve klorizondamin'in uzun süre verilmesi halinde hipotansiyonun yerini hipertansiyon alır.

Farmakokinetik özellikleri: Çoğu bis–kuvaterner amin türevidirler ve biyolojik membranları kolay aşamazlar. Bu kimyasal özelliğe sahip olanlar vücutta tamamiyle iyonize durumdadırlar. Ağız yolundan alındıklarında mide–barsak kanalından ancak %5–10 oranında absorbe edilirler ve absorpsiyon derecesi kişiler arasında fazla değişkenlik gösterir. Oral dozları, parenteral dozlarının 10–20 katıdır. Vücutta genellikle biyotransfomasyona uğramazlar ve değişmemiş ilacın böbreklerden salgılanması suretiyle oldukça hızlı bir şekilde itrah edilirler.

İlaçlar

Aşağıda yazılı ilaçlar (trimetafan hariç) çok kısıtlı indikasyonlarda ve bu nedenle az sayıda hastada kullanıldıklarından yapımcı firmalarca Türkiye dahil pekçok ülkede pazarlanmamışlar veya piyasadan çekilmişlerdir. Örneğin mekamilamin ABD'de 1980'lerin başında yapımcı firma tarafından piyasadan çekilmiş ve doktorlar ile hastalardan gelen yazılı başvurular üzerine yeniden pazarlanmıştır.

Mekamilamin hidroklorür (İnversine): Gangliyon bloke edici ilaçların çoğunun aksine, kuvarterner amin değil, sekonder amin türevidir. Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Etki süresi görece uzundur. 1950'lerde günümüzdeki modern antihipertansif ilaçları henüz çıkmadığı bir dönemde orta ve ağır hipertansiyon olgularının tedavisi için çıkarılmıştır. Halen **iki indikasyonda** yararlı olduğundan ve alternatifi bulunmadığından kullanılabilir: **i) Omurilik zedelenmesine bağlı otonomik hiperrefleksia'nın tedavisi:** Bu klinik durumda, mesanenin gerilmesi veya katerizasyon ve sistoskopi gibi üriner sistemle ilgili ya da hastanın yatakta döndürülmesi gibi postür ile ilgili stimuluslar, refleks olarak aşırı sempatoadrenal stimülasyona ve buna bağlı aşırı kan basıncı yükselmesine, ondan ileri gelen şiddetli başağrısına, aşırı terlemeye ve mide–barsak bozukluklarına neden olurlar. Mekamilamin gangliyon bloke edici etkisi nedeniyle otonomik hiperrefleksia'yı inhibe eder. Sözkonusu hastalarda hiperrefleksia ameliyat sırasında da sorun oluşturabilir. **ii) Sigara tiryakilerinin detoksifikasyonu:** Mekamilaminin bu indikasyonda santral antinikotinik etkisiyle sigara dumanı içindeki nikotinin pekiştirici (keyif artırıcı) etkisini bloke etmesi nedeniyle detoksifikasyon (sigarayı bıraktırma) sırasında diğer önlemlere yardımcı olarak özellikle nikotin replasmanı tedavisi ile birlikte kullanılması önerilmiştir.

Mekamilamin ağız yolundan başlangıçta günde iki kez 2.5 mg dozunda verilir; bir kezlik doz giderek 10 mg'a çıkartılır. SSS'ne geçebildiğinden diğer ilaçlardan farklı olarak bu sistemle ilgili yan tesirleri de vardır. SSS'ni stimüle eder; tremor ve yüksek dozda verildiğinde konvülsiyon oluşturabilir. Ayrıca mental konfüzyon, mani hali ve yüksek dozda depresyon yapabilir.

Trimetafan kamsilat: Diğer ilaçlardan farklı olarak sulfonyum türevidir ve halen varolan gangliyon bloke ediciler arasında en kısa etki süreli olanıdır. Aşağıda belirtildiği gibi sadece i.v. infüzyon şeklinde kullanılır (bkz. 38. Konu). Histamin salıverilmesine neden olabilir.

Pentolinium tartrat ve klorizondamin klorür: Biskuvaterner amonyum türevidirler; diğer özelliklerine Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2313).

Gangliyon bloke edicilerin kullanılışı

Kontrollu hipotansiyon: Beyin ve diğer sinirsel yapılar ve göz üzerinde yapılan ameliyatlarda ve plastik cerrahide, girişim sırasında kanamanın asgariye indirilmesi, sekel oluşmasını önlemek bakımından önemlidir; bu özel durumlarda damar bağlayarak kanamayı durdurma sakıncalı olur. Bu amaçla trimetafanla i.v. infüzyon yapılması, kan basıncını kontrollu bir şekilde düşürerek kapiler kanamasını engeller. Bu ilacın izotonik glukoz solüsyonu içindeki %

0.1'lik solüsyonu infüze edilir. İnfüzyon hızı başlangıçta 1–4 mg/dak olup daha sonra, sürdürülmesi istenen kan basıncı düzeyine göre azaltırlır. İlacın itrahı çok hızlı olduğundan infüzyonun kesilmesi kan basıncının birkaç dakikada normale dönmesine yol açar.

Hipertansiyon: Hipertansif krizin tedavisi için i.v. infüzyonla trimetafan uygulanabilirse artık bu amaçla daha güvenli vazodilatör ilaçlar kullanılmaktadır (bkz. 38. Konu).

Kontrendikasyonlar

Ateroskleroza bağlı koroner, serebral ve renal damar yetmezliği olan hastalarda gangliyon bloke edici ilaçlar bu damarlardan geçen kan akımını daha da azaltırlar. Buna bağlı olarak serebrovasküler hastalık ağırlaşabilir; stabil angina krizi veya akut myokard infarktusu, anüri ve üremi gelişebilir; tromboz olasılığı artar. Parasempatolitik ilaçlar için sayılan kontrindikasyonlar genellikle gangliyon bloke ediciler için de geçerlidir (bak 72. Konu)

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. Nikotin müstahzarları:

Flaster:

- Nicotinell TTS 10-, 20- ve 30 Transdermal Tedavi Sistemi (Novartis): 17.5 mg nikotin/flaster (10 cm2), 35 mg nikotin/flaster (20 cm2) ve 52.5 mg nikotin/flaster (30 cm2), her biri 7 Flaster/kutu

Sakız:

- Nicotinell Sakız (Novartis) : 2 mg nikotin içeren çiğneme sakızı, Naneli, 12, 24 ve 96 Sakız/kutu; meyveli 24 ve 96 Sakız/kutu
- Nicorette Freshmint Sakız (Johnson and Johnson): Naneli ve meyvalı 2 mg ve 4 mg nikotin içeren sakızlar, her biri 30 Sakız/kutu.

Tablet:

- Nicorette Mikrotab Limonlu Dilaltı Tableti (Johnson and Johnson): 2 mg nikotin, 30 tablet/kutu.

Pastil:

- Nicotinell Pastil (Novartis): 1 mg nikotin, 36 pastil/kutu
- Niquitin (GlaxoSmithKlien): 2 mg ve 4 mg nikotin, her biri 36 ve 72 pastil/kutu.

VIII. BÖLÜM

ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

76. KONU : ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİNİN ESASLARI, 1057
77. KONU : İNSÜLİN, ORAL ve DİĞER ANTİDİYABETİK İLAÇLAR ve GLUKAGON, 1078
İNSÜLİN VE ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ, 1106
78 KONU : KORTİKOSTEROİDLER, KORTİKOSTEROİD ANTAGONİSTLERİ ve ACTH, 1119
I. GLUKOKORTİKOİDLER, 1124
II. MİNERALOKORTİKOİDLER, 1141
III. ALDOSTERON ANTAGONİSTLERİ, 1143
IV. ADRENAL KORTEKSTE STEROİD SENTEZİNİ ve KORTİKOSTEROİDLERİN ETKİNLİĞİNİ AZALTAN İLAÇLAR, 1143
V. KORTİKOTROPİN (ACTH), 1144
79. KONU : TİROİD İLAÇLARI: TİROİD HORMONLARI, ANTİTİROİD İLAÇLAR, TİROTROPİN ve TİROTROPİN SALIVERİCİ HORMON, 1147
80. KONU : KALSİYOTROPİK İLAÇLAR: PARATİROİD HORMONU, D VİTAMİNİ, KALSİTONİN, BİFOSFONATLAR ve DİĞERLERİ, 1165
KALSİYUM METABOLİZMASI BOZUKLARINDA KULLANILAN İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ, 1183
81. KONU : ANDROJENLER, ANABOLİK STEROİDLER ve ANTİANDROJENİK İLAÇLAR, 1191
82. KONU : ESTROJENLER, PROJESTİNLER ve ANTAGONİSTLERİ, 1205
83. KONU : ORAL KONTRASEPTİFLER ve DİĞER GEBELİK ÖNLEME YÖNTEMLERİ, 1231
84. KONU : HİPOFİZ ve HİPOTALAMUS HORMONLARI, 1245
I. ÖN HİPOFİZ ve HİPOTALAMUS HORMONLARI, 1246
II. ARKA HİPOFİZ HORMONLARI, 1261

76. Konu
ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİNİN ESASLARI

Giriş • 1. Hormonların Fizikokimyasal Özellikleri ve Sınıflandırılması • II. Endokrin Bezlerin Hormon Salgılamasının Genel Özellikleri ve Salgılamanın Düzenlenmesi • III. SSS ile Endokrin Sistem Arasındaki Etkileşme • IV. Hormonların Biyosentez, Taşınma ve Eliminasyonları • V. Hormon Reseptörleri • 1. Reseptörler Aracılığı ile Oluşan Hücresel Etkileri ve Etki Mekanizmaları • A) Peptid Hormon Reseptörleri ve Post–reseptör Olayları • B) Steroid Hormon Reseptörleri ve Post–reseptör Olaylar • 2. Reseptörlerin Dağılımı • 3. Reseptörlerin İkincil Fonksiyonları • 4. Çapraz–Reaksiyonlar • 5. Hormon Salgılanmasının Aşırılığı veya Eksikliği Durumlarında Hedef Hücre Reseptörlerindeki Değişmeler • 6. Hücre Reseptörlerinin Endokrin Hastalıkları Rolü • VI. Hormon: Hormon Etkileşmeleri • VII. Endokrin Bozukluklar • VIII. Hormonların Kullanılışı, Hormonomimetik Maddeler ve Endokrin Fonksiyonları Etkileyen Diğer Maddeler •

Endokrin bezler, kan dolaşımı içine salgıladıkları hormon adı verilen endojen aktif maddelerle, genellikle **kendilerinden uzaktaki belirli hücrelerin çalışmasını düzenleyen** yapılardır. Hormonlar fizyolojik etkileri yanında, ilaç olarak kullanıldıkları zaman, doza bağımlı olarak farmakolojik etkiler de oluşturabilirler. Hormonların fizyolojik fonksiyonları genelde **dört olayın düzenlenmesine yöneliktir:** (i) iç ortamın değişen dış koşullara uygun şekilde optimal düzeyde sürdürülmesi (su ve elektrolit dengesi, asid–baz dengesi, kan basıncı, vücut sıcaklığı, kas, yağ dokusu ve kemik kitlesi gibi), (ii) enerji üretimi, kullanımı ve depolanması, (iii) üreme ve (iv) büyüme ve gelişme.

Yukarıda sayılan çeşitli olay grupları ve bu gruplar içindeki bireysel olaylar genellikle **birden fazla hormon**'un kontrolu altındadır. Bunun tipik bir örneği, vücutta enerji üretimi için kullanılan substratların yani "yakıtlar"ın (glukoz, laktik asid ve serbest yağ asidleri gibi) metabolizmasının, depolanmasının ve başta kan olmak üzere vücut sıvılarındaki düzeyinin birden fazla hormon tarafından düzenlenmesidir. Şöyle ki bu olayda **en az altı hormon** (insulin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu, adrenalin ve noradrenalin) direkt bir biçimde rol oynar. Ayrıca iştahı artırması nedeniyle **tiroksin**'in, insülin ve glukagon salgılanmasını inhibe etmesi ve ayrıca barsaktan besin öğelerinin absorpsiyonunu yavaşlatması nedeniyle **somatostatin**'in, ve glukozun baksaktan absorpsiyonunun başlaması üzerine insülin salgılanmasını artırması nedeniyle **gastrik inhibitör peptid (GİP)'in** indirekt katkısı vardır. İnsulin açlık halinde antikatabolik etki yapar yani depolanan substratların yıkımını veya dönüşümünü (lipoliz, ketojenez, glukoneojenez, glikojenoliz ve proteoliz gibi) inhibe eder. Yeme sırasında ise anabolik etki yapar yani barsaktan kan dolaşımına geçen bu substratların glikojen, trigliseridler ve protein halinde depolanmasını sağlar. Diğer dört hormon (glukagon, kortizol, adrenalin ve noradrenalin) esas itibariyle katabolik veya insuline zıt etki gösterirler. Büyüme hormonunun etkisi görece anabolik niteliktedir. Bir fonksiyonun birden fazla hormonla kontrol edilmesinin diğer bir örneği, yağ dokusu hücrelerinden (adipositlerden) yağ asidlerinin salıverilmesi olayı (lipoliz)dir. Glukagon, katekolaminler, prolaktin, sekretin, beta–lipotropin; adenilil siklazı aktive ederek hızlı bir şekilde ve büyüme hormonu ile glukokortikoidler ise saatler içinde yavaş gelişen bir şekilde hormona–duyarlı lipazın sentezini artırarak (indükliyerek) lipolizi stimüle ederler. Buna karşılık, insülin, somatomedinler (insülin–benzeri büyüme faktörleri), oksitosin, adenozin ve gastrik inhibitör polipeptid lipolizi inhibe ederler.

Çok hormonlu kontrola diğer bir örnek laktasyondur. Bu olay en az 7 hormonun katkısı ile oluşur (prolaktin, plasental laktojen, kortizol, tiroksin, estradiol, projesteron ve oksitosin).

Bundan önceki örnekteki durumun aksine, embryo döneminden itibaren seksüel gelişmenin sağlanması ve erişkinlikte seksüel organların ve fonksiyonların ve sekonder seks karakteristikleri ile ilgili çeşitli olayların normal düzeyde sürdürülmesi, tek bir hormonun (erkekte testosteron ve kadınlarda estradiol), androjenik veya estrojenik nitelikteki pek çok etki çeşidini belirli bir düzene göre meydana getirmesi suretiyle olur.

Kan dolaşımı içine salgılanan hormonlar hormona duyarlı olan çeşitli hücrelerde **kendilerine özgü reseptörleri** aktive etmek suretiyle etki oluştururlar. Hormona duyarlı reseptör içeren ve o hormon tarafından etkilenen hücrelere o hormonun hedef hücreleri adı verilir. Hedef hücreler sinir sistemi fizyolojisindeki efektör hücrelere eşdeğerdir. Bazı hormonların, **hedef hücreleri, efektör hücreler** değil, sadece diğer endokrin hücrelerdir. Bazı hormonlar ise nöronlar tarafından salgılanırlar; bunlara **nörohormon** denilir (bkz. 54. Konu).

Sinir sisteminde **nöromediyatör** (nörotransmiter ve nöromodülatör) adı verilen ve sinir ucundan salıverilen maddelerle yapılan **nörohümoral kontrol** bir veya birkaç hücreye yönelik çok kısa mesafeli ve son derece ufak bir çerçeve içinde kalan kontroldur. **Endokrin bezler tarafından yapılan kontrol** ise, genellikle ufak bir bezdeki hücrelerin salgılarıyla olur ve vücutta çoğu kez geniş bir alana yayılmış, uzaktaki hücrelere yöneliktir. Hedef hücrelerde ve efektör hücrelerde sinirsel stimülasyon çabuk başlayan ve stimülasyon kesildikten sonra çabuk ortadan kalkan bir değişmeye neden olur. Hormonal stimülasyon ise nisbeten geç başlayan ve uzun süren bir değişmeye yol açar. Bazı hormonlar kural dışı olarak salgılandıkları hücrelerin yanıbaşındaki veya yakın çevresindeki hücreleri etkiler (kortizol'un adrenal medullaya sızarak orada adrenalin sentezini artırması, testosteron'un seminifer tubuluslara sızarak spermatojenezi stimüle etmesi ve beyinde lokal sentez edilen estradiol'un nöronları etkilemesi gibi); buna **hormonların parakrin fonksiyonu** denilir. Ayrıca hormonlar kendilerini salgılayan endokrin hücreleri de salgılanma anında etkileyebilirler. Buna **hormonun otokrin fonksiyon** denilir. Endokrin hücrelerde değil, nöronlarda sentez edilen aynı hormonal madde **nöromediyatör fonksiyonu** da yapabilir. Şöyle ki, peptid hormonların çoğu, noradrenalin ve adrenalin, santral sinir sistemindeki ve/veya periferik sinir

sistemindeki nöronlarda nöromediyatör olarak sentez edilip salıverilirler.

Yukarıda belirtilen örnekler endokrin sistem, sinir sistemi ve parakrin sistem (bkz. 54. Konu) arasında hücresel ve fizyolojik bakımdan varolan benzerliği vurgular. Bunun pratik bir sonucu olarak, günümüzde endokrinoloji ile nöroloji birçok alanda binişik duruma gelmiştir.

Vücutta çeşitli yapıların düzenli bir şekilde gelişmesi, idamesi, çalışması ve iç ve dış ortamdaki değişmelere uygun cevap vermesi, bu yapılar arasında **integrasyonu ve koordinasyonu gerektirir.** Buna sağlayan, esas olarak, SSS, otonom sinir sistemi ve endokrin sistemdir. Bu **üç sistem,** vücutta çeşitli fonksiyonlar için varolan homeostazın anatomik temelini oluştururlar.

Yukarıda hormonların düzenledikleri belirtilen dört ana olayın, özellikle ilk ikisinin düzenlenmesinde sinir sistemi de önemli rol oynar. Endokrin sistem, sinir sistemi ve bunlar tarafından çalışması düzenlenen efektör organ veya dokular kendi aralarında iki yönlü etkileşme gösterirler ve yaşamın temelini teşkil eden bir sacayak veya operasyonel bir deyimle kapalı devre oluştururlar. Endokrin sistemle sinir sistemi arasındaki integrasyonu sağlayan en önemli santral sinir sistemi bölümü **hipotalamustur.** İç ve dış ortamdan, santral sinir sistemine gelen veya bu sistem içinde oluşan çeşitli uyarılar, endokrin sisteme yansıtılmak üzere hipotalamusta integre edilirler. Hipotalamustaki sinir hücreleri tarafından salgılanan ve **salıverici veya inhibe edici faktörler ya da hormonlar** denilen **hipotalamus hormonları,** hipotalamohipofizeal taşınma kanalları (portal sistem) aracılığı ile ön hipofize ulaştırılırlar ve orada hormon salgılanmasını düzenlerler. Arka hipofizden hipotalamik hormonlar gibi nörohormon olan vazopresin (antidiüretik hormon) ve oksitosin salgılanır. Ön hipofizden salgılanan hormonlar hem periferik endokrin bezleri etkilerler ve hem de çeşitli efektör dokuları etkilerler. Bu hormonlara diğer endokrin bezlerde trofik fonksiyonları sürdürtmeleri ve böylece onların salgısını artırmaları nedeniyle **trofik hormonlar** denir. Bunlar belirli bir endokrin beze yönelik etki gösterdiklerinden **tropik hormonlar** diye de adlandırılırlar. Arka hipofizden salgılanan hormonlar periferde endokrin bezleri değil, efektör hücreleri etkilerler.

I. HORMONLARIN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE SINIFLANDIRILMASI

Hormonlar kimyasal yapılarına ve fizikokimyasal özelliklerine göre üç gruba ayrılırlar (Tablo 76.1): **(i) Peptid hormonlar, (ii) Steroid hormonlar** (ve sterol yani B halkası açılmış bir steroid olan 1,25–$(OH)_2$ D vitamini) ve **(iii) Amino asid hormonlar** (katekolaminler ve iyodotironinler).

Bu gruplardan ilk ikisi, üçüncüye göre daha fazla sayıda hormon içeren ana gruplardır. Birinci gruptaki hormonlar suda çözünürler; ikinci gruptakiler ise lipidde çözünürler. Üçüncü gruptan katekolaminler suda çözünür maddelerdir ve diğer özellikleri bakımından da peptid hormonlara benzerler. İyodotironinler (tiroid hormonları) esas olarak lipidde çözünür maddelerdir; bunlar diğer özellikleri bakımından da steroid hormonlara çok benzerler. Aralarındaki başlıca farklar şunlardır: (i) tiroid hormonları bir protein olan tiroglobülin adlı ve hormon rezervuarı görevi yapan hormon prekürsörüne sahiptirler (bu bakımdan peptid hormonlara benzerler), (ii) plazmadaki yarılanma ömürleri steroidlerinkine göre çok uzundur (bir haftaya kadar).

TABLO 76.1

Hormonların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

I. PEPTİD HORMONLAR

1. Ön hipofiz (adenohipofiz) ve plasenta hormonları

a) Glikoprotein hormonlar
- Folikül stimüle edici hormon (FSH)
- Luteinleyici hormon (LH)
- Koryonik gonadotropin (CG, plasenta)
- Tiroid stimüle edici hormon (tirotropin, TSH)

b) Somatotropik hormonlar
- Büyüme hormonu (GH)
- Prolaktin (PrL)
- Plasental laktojen (PL)

c) Proopiomelanokortinden türeyen hormonlar
- Kortikotropin (ACTH)
- α– ve β– Melanosit stimüle edici hormonlar (α–MSH ve β– MSH)
- β– ve γ– Lipotropinler (β–LPH ve γ–LPH)

2. Hipotalamik (hipofizyotropik) hormonlar
- Gonadotropin salıverici hormon (GnRH, LHRH)
- Tirotropin salıverici hormon (TRH)
- Büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH)
- Somatostatin (ST)
- Dopamin (DA)
- Kortikotropin salıverici hormon (CRH)

3. Nörohipofiz hormonları
- Vazopresin (VP)
- Oksitosin (OX)

4. Periferik endokrin bez hormonları (ve sentez yerleri)
- İnsülin (Pankreas beta– hücreleri)
- Glukagon (Pankreas alfa– hücreleri)
- Paratiroid hormonu (Paratiroid)
- Kalsitonin (Tiroid)
- Relaksin (Korpus luteum)
- İnhibin (Testis ve over granulosa hücreleri)
- Eritropoietin (Böbrek)
- Atriyopeptinler (atriyal natriüretik faktörler) (Atriyumlar)
- Koloni stimüle edici faktörler (Hematopoietik projenitor hücreler)

II. STEROİD HORMONLAR (ve sentez yerleri)
- Kortizol ve diğer glukokortikoidler (Adrenal korteks)
- Aldosteron (Adrenal korteks)
- Testosteron (Testis, Leydig hücreleri)
- Adrenal androjenleri (Adrenal korteks)
- Estrojenler (Over, follikül)
- Projesteron (Over, corpus luteum)

III. AMİNO ASİD HORMONLAR (ve sentez yerleri)
- Tiroksin ve triyodotironin (Tiroid)
- Adrenalin ve noradrenalin (Adrenal medulla)

TABLO 76.2

Suda–çözünür ve lipidde–çözünür hormon sınıflarının başlıca özellikler yönünden karşılaştırılması

Özellikler		Suda çözünür hormonlar (peptidler ve katekolaminler[2])	Lipidde çözünür hormonlar (steroidler, 1,25 $(OH)_2$–D vitamini ve iyodotironinler[3])
1. Çözünürlük	a) Suda ve hidrofilik solventlerde	İyi	Kısıtlı ölçüde
	b) Lipid ve lipofilik solventlerde	Çok az	İyi
2. Hedef hücredeki etkinin özellikleri	a) Reseptörün yeri	Hücre yüzeyinde	Hücre içinde (nukleus)
	b) Temel etki yeri	Hücre membranı	DNA ve sekonder olarak ribozomlar
3. Biyosentez ve inaktivasyon	a) Sentez	Ribozomlarda ve tek hücrede	Çeşitli yerlerde birçok enzim ile ve birden fazla hücrede
	b) Bez dışında etkinin değiştirilmesi	Olmaz	Sıklıkla olur
	c) Salgılayan hücre içinde hormon rezervuarı (depolanma)	Kısmen prohormon içeren hormon vezikülleri	Genellikle yoktur veya çok az derecede olabilir
	d) Biyotransformasyon ürünleri	Etkisiz	Etkili olabilir
	e) Yarılanma ömrü	Çok kısa veya kısa (dakika)	Uzun (saat)
4. Dağılım	a) Plazmada proteine bağlanma	Hiç veya çok az	Genellikle %50'den fazla
	b) Hücre içine pasif difüzyonla giriş	Genellikle girmez	Kolayca girer
	c) SSS'ne giriş	Kan–beyin engeli nedeniyle çok yerde girmez	Kolayca girer

1. Federman, 1981'den yararlanarak hazırlanmıştır. 2. Katekolaminler, peptidlere göre bazı farklar gösterirler; bunlar metinde belirtilmişlerdir. 3. İyodotironinler, diğer lipidde–çözünür hormonlara göre bazı farklar gösterirler; bunlar metinde belirtilmişlerdir.

Yukarıda belirtilen duruma göre hormonların sınıflandırılmasını fizikokimyasal özelliklerine göre yaparak **sınıf sayısını ikiye indirmek mümkündür :** (i) **Suda–çözünür hormonlar** (peptidler ve katekolaminler) ve (ii) **Lipidde–çözünür hormonlar** (steroidler, 1.25– $(OH)_2$ D vitamini ve iyodotironinler).

Bu sınıflandırma sadece fizikokimyasal farklılığı değil, fakat ayrıca reseptörlerin niteliği, etki mekanizması ve farmakokinetik özellikleri bakımından varolan önemli farklılıkları da yansıtır. Bu iki hormon sınıfı arasındaki başlıca farklar Tablo 76.2'de gösterilmiştir.

II. ENDOKRİN BEZLERİN HORMON SALGILAMASININ GENEL ÖZELLİKLERİ VE SALGILAMANIN DÜZENLENMESİ

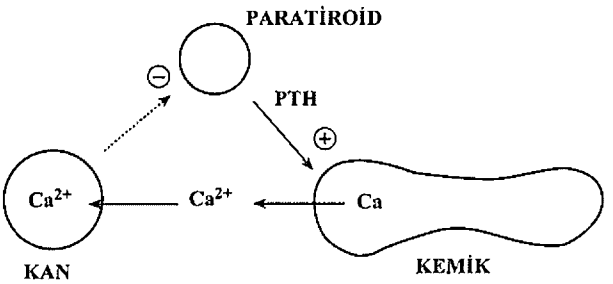
Endokrin bezler stimüle edilmemiş durumda veya başka bir deyişle istirahat halinde de hormon salgılarlar; buna **bazal salgılama** adı verilir. Bazal salgılamanın hızı bazı bezlerde (ön hipofizde olduğu gibi) siklik olarak değişir; buna ileride değinilmiştir. Endokrin bez stimüle edildiğinde, hormon salgılaması hızı bazal düzeyin üstüne çıkar. Stimülasyonunun kesilmesi veya inhibitör bir sistemin aktivasyonu, salgının azalmasına ve duruma göre bazal düzeye dönmesine neden olur.

Endokrin bezlerden **hormon salgılanmasının düzenlenmesi**nde rol oynayan etkenler ve olaylar aşağıda belirtilmiştir.

1. Metabolit düzeyinin değişmesi: Buna ait örneklerden biri, paratiroid hormon salgısının kan Ca^{2+} düzeyi tarafından düzenlenmesidir. Ca^{2+} düzeyi düştüğünde paratiroid hormonu (PTH) salgılanması onunla ters orantılı bir şekilde artar (Şekil76.1). Diğer bir örnek kan glukoz düzeyi yükseldiğinde pankreastan insülin salgılanmasının artmasıdır; ancak insülin salgılanmasının düzenlenmesi paratiroid hormonunun düzenlenmesi kadar basit bir olay değildir.

2. Tropik hormonların kan düzeyinin değişmesi: Bunun fazla sayıda örnekleri vardır. Hipotalamustaki belirli nöron topluluklarının salgıladığı çeşitli hipofizyotropik hormonlar özel bir venöz kan akımı yoluyla (hipotalamohipofizeal sistem) ön hipofize ulaştırılarak onun salgıladığı hormonların salgılanma hızını artırırlar veya azaltırlar. Ön hipofizden salgılanan hormonlar ise periferik endokrin bezlerin çoğunun salgılanmasını stimüle ederler. Söz konusu düzenleme mekanizmasına bir örnek, ACTH'nin kan düzeyi arttığında adrenal korteksinden kortizol ve androjenlerin salıverilmesinin artmasıdır. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve gonadotropinlerin, kendilerine uyan endokrin hücrelerde hormon salgısını artırmaları bu durumun diğer örnekleridir (Şekil 76.2, 3, 4 ve 5).

3. Sinirsel düzenleme: Periferik endokrin bezlerde sempatik ve parasempatik sinirler tarafından ve hipofiz endokrin hücreleri düzeyinde hipotalamustaki nörohormon salgılayan nöronları kontrol eden beyin nöron sistemleri tarafından yapılır. Bunlara ilgili hormonların ele alındığı Konularda değinilmiştir.



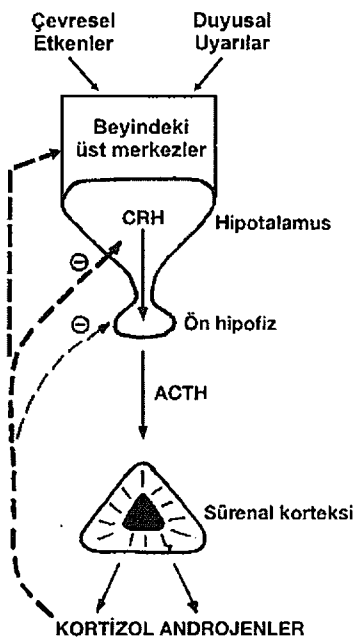
Şekil 76.1. Kemikten salıverilen Ca^{2+} ve kan kalsiyum düzeyi tarafından paratiroid bezlerden paratiroid hormonu (PTH) salgılanmasının kontrolu. (+): Stimüle edici etki. (–): İnhibe edici etki.

4. Biyoritm: Hormonların çoğunun bazal salgılanması monoton bir hızda olmaz; salgılanma hızı düzenli bir şekilde **siklik değişme** gösterir. Siklusların uzunluğu hormona göre değişir. Puberteden sonra GnRH (gonadotropin salıverici hormon) ve buna uyarak FSH ve LH salıverilmesi ortalama 80 dakikalık bir siklus gösterir; bu hormonların salgılanma hızı 70–100 dakikada bir maksimuma çıkar; buna **darbe şeklinde (pulsatil) salgılanma** adı verilir. Buna uyarak erkeklerde testosteron salgılanması da siklik olur; fakat testosteron sentezindeki değişmenin nisbeten uzun bir zaman alması yani sentezin inersiyası nedeniyle testosteron plazma düzeyindeki siklik osilasyonlar fazla belirgin olmaz.

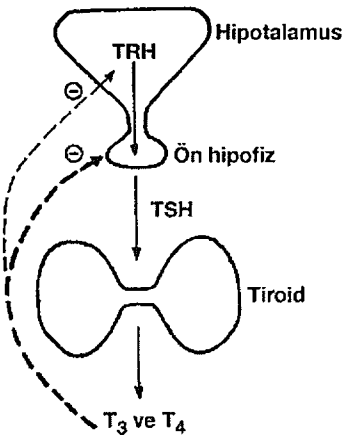
ACTH ve buna uyarak kortizol salgılanması **bir günlük siklus** gösterir; başka bir deyişle gün–içi (diurnal veya sirkadien) ritm gösterir. ACTH'nin ve kortizolun bazal salgılanması, normal saatlerde uyuyan kimselerde sabahleyin doruk noktaya erişir; sonra gece yarısına kadar azalır ve daha sonra artmaya başlar. Kadınlarda FSH ve LH salgılanması ayrıca **menstrüel ritm** de gösterir ve onların overlerden salgılattığı estradiol ve projesteron'un salıverilmesi de aynı ritmi, başka bir deyişle yaklaşık 4 haftalık siklus gösterir; bu durum overler ile hipotalamik–pitüviter eksen arasındaki kompleks bir negatif ve pozitif feedback etkileşmeye bağlıdır. Tiroksin salıverilmesi ise bazı hayvan türlerinde **mevsimsel ritm gösterir.**

Ön hipofiz endokrin hücreleri in vitro ortamda, bu arada hücre kültürlerinde siklik salgılama kalıbı göstermezler. Bu gözlem, sözkonusu ritmik salgılama kalıplarının SSS tarafından hipotalamik salıverici hormonlar aracılığı ile oluşturulduklarını gösterir. İç ve dış çevreden SSS'ne gelen uyarılar ritm oluşumuna katkıda bulunabilirler. Maymunlarda GnRH ve gonadotropinlerin pulsatil salgılanmasını düzenleyen **attırıcı jeneratörün** (pulse generator), medyal bazal hipotalamustaki **nucleus arcuatus**'ta olduğu bulunmuştur. Buranın lezyonu pulsatil salgılanmayı ortadan kaldırır.

5. Negatif feedback düzenleme: Stimüle edilmiş salgılamanın inhibisyonu, endokrin bezlerin değişen koşullara göre uygun olan miktarda ve uygun bir süre boyunca artmış düzeyde salgı yapmasını sağlayan önemli bir özelliktir. Endokrin bezleri inhibisyonu ön hipofiz ve hipotalamus ile periferik endokrin bezler arasında olduğu gibi, genellikle **negatif feedback inhibisyon** olayı ile olur. Bu olayın gerçekleşmesi için, endokrin hücrede, salgıladığı hormonun yaptığı biyokimyasal değişmeyi "algılayan" (sensor) bir mekanizmanın bulunması gerekir. Endokrin hücrenin veya hipotalamustaki nörohormon salgılayan nöronun algılayan mekanizması aracılığı ile oluşan negatif feedback olayı, sözkonusu mekanizmanın aşağıdaki etkilere duyarlığı sayesinde olur: (i) Kanda dolaşan metabolit düzeyi, (ii) Tropik hormon düzeyi (hipotalamustaki endokrin nöronlar için), (iii) Periferik endokrin bezler tarafından salgılanan hormon düzeyi (hipofizdeki endokrin hücreler veya hipotalamik endokrin nöronlar için).



Şekil 76.2. Ön hipofizden ACTH salgılanmasının adrenal (sürrenal) korteks hormonu kortizol tarafından feedback kontrolu, ACTH, adrenal kortekste kortizol'un ve androjenik steroidlerin sentez ve salgılanmasını artırır. Kortizol hipotalamusta ACTH salıverici hormon (CRH) salgılayan nöronlar düzeyindeki etkisiyle CRH salgılanmasını inhibe eder. Bundan dolayı ve ayrıca kortizol'un ön hipofizdeki kortikotrof hücrelerde ACTH sentezi üzerindeki daha hafif olan direkt inhibitör etkisiyle, ACTH salgılanması baskı altında tutulur. Kesik çizgilerin kalınlığı, feedback inhibisyonunun şiddetindeki farkı göstermek üzere farklı yapılmıştır; kesiksiz çizgiler stimülan etkiyi gösterir.



Şekil 76.3. Tiroid bezinden salgılanan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) tarafından ön hipofizden tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgılanmasının feedback kontrolu. TSH, tiroidi stimüle ederek T3 ve T4 salgılanmasını artırır. T3 ve T4 ön hipofizdeki tirotrof hücreleri esas olarak direkt etkileriyle ve daha hafif olarak, hipotalamustan TSH salıverici hormon (TRH) salgılanmasını azaltmak suretiyle (indirekt olarak) inhibe eder. Kesik çizgilerin kalınlığı, feedback inhibisyonun şiddetindeki farkı göstermek üzere farklı yapılmıştır; kesiksiz çizgiler stimülan etkiyi gösterir.

Bir metabolite bağlı negatif feedback inhibisyon örneği, daha önce belirtildiği gibi hiperkalseminin oluşturduğu paratiroid bezinde PTH salgılanmasının inhibisyonudur (Şekil 76.1).

Periferik endokrin bezlerin salgıladığı bir hormon tarafından esas olarak **hipotalamus düzeyinde** oluşturulan feedback inhibisyonun bir örneği, ön hipofizden ACTH salgılanmasının kortizol tarafından inhibisyonudur. Adrenal korteks fazla kortizol salgılamaya başladığında kan kortizol düzeyi yükselir; bu hormon, hipotalamustaki özel nöronlarda kortikotropin salıverici hormon (CRH) sentezini ve salıverilmesini inhibe eder. Böylece ön hipofizden ACTH salgılanması azaltılır (Şekil 76.2).

Periferik endokrin bez tarafından salgılanan bir hormon veya hormon grubu tarafından **ön hipofiz düzeyinde** oluşturulan negatif feedback inhibisyonun diğer bir örneği, TSH salgılanmasının inhibisyonudur. Kanda dolaşan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyi, ön hipofizin hipotalamustan gelen TRH'ye duyarlığını ayarlar. Şöyle ki ön hipofizde, ilgili endokrin hücrelerde (tirotrof hücrelerde) sentez edilen bir protein, TRH'ye verilen TSH salgılanması şeklindeki yanıtı baskılar. Kanda dolaşan T4 ve T3 düzeyi yükselince bu proteinin sentezi artar ve hipofizde TSH salgılanmasını yapan tirotrof hücreler inhibe edilirler. Burada algılayan (sensor) mekanizma, tirotrof hücrelerin nukleusundaki tiroid hormonu reseptörleridir; bu reseptörlerin aktivasyonu inhibitör protein sentezini artırır (Şekil 76.3).

Kadınlarda overlerden ve erkeklerde testisteki Sertoli hücrelerinden salgılanan ve dimerik yapılı bir inhibitör glikoprotein olan **inhibin** ve zayıf derecede olmak üzere testosteron ön hipofizden esas olarak **FSH salgılanmasını inhibe eder**; LH salgılanmasına dokunmaz. İnhibin, ön hipofizde FSH salgılayan hücrelerin hipotalamik salıverici faktöre olan GnRH'ye duyarlığını azaltır ve böylece FSH salgılanmasını inhibe eder. Testis ve overlerden, ön hipofizde FSH salgılanmasını aktive eden aktivin adlı bir faktörün salgılandığı da bulunmuştur. Testisin Leydig hücreleri tarafından salgılanan **testosteron hipotalamusta GnRH salgılanmasını azaltır ve sonuçta ön hipofizden LH salgılanmasını inhibe eder** (Şekil 76.4).

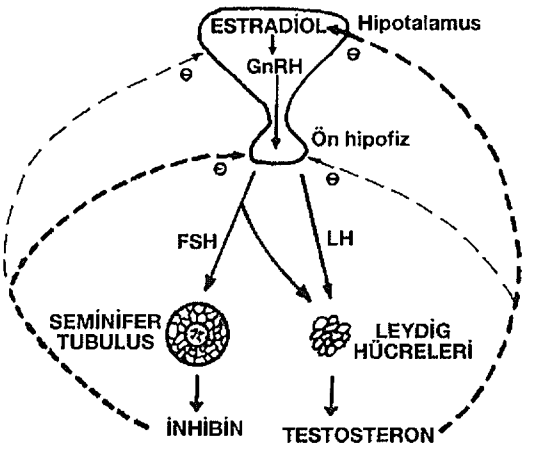
Büyüme hormonunun kontrolu altında periferik dokularda sentez edilen onun fizyolojik etkisine aracılık eden insülin–benzeri büyüme faktörleri (İGFler) hipofizden bu hormonun salgılanmasını inhibe ederler.

Ön hipofiz ile hipotalamusun salıverici hormon salgılayan nöronları arasında çalışan ve **"kısa kangal" (short loop)** adı verilen bir negatif feedback inhibisyon sistemi de vardır. Burada ön hipofizden salgılanan hormonların hipotalamik hormon salgılayan nöronları inhibe etmesi sözkonusudur. Ayrıca hipotalamik hormonlar salgılandıkları akson ucunu direkt olarak, kana dökülmeden önce inhibe ederek kendi salıverilmelerini düzenleyebilirler; buna **çok kısa kangal** (ultrashort loop) adı verilir. Somatostatin, GnRH ve GHRH için böyle bir kangalın varlığı gösterilmiştir.

Pozitif feedback düzenleme: Endokrin sistemde pozitif feedback mekanizmanın örnekleri fazla değildir. Menstrüel siklusun fizyolojisi üzerinde yapılan incelemelerde bu mekanizmaya ilişkin örnek son zamanlarda bulunmuştur: Siklusun foliküler döneminde salgılanma hızı giderek artan LH'ye bağlı olarak overde olgunlaşan Graaf folikülünde estradiol salgısı giderek artar ve plazma düzeyi giderek yükselir. Böylece siklusun ortasında estradiol düzeyi kritik bir değere erişir; o esnada negatif feedback inhibisyon değil, pozitif feedback stimülasyon olayı olur. Şöyle ki estradiol hipotalamustan GnRH salgılanmasını artırır ve ayrıca ön hipofizdeki gonadotrof hücrelerin GnRH'ye duyarlığını yükseltir. Sonuçta kanda FSH ve LH düzeyi ani bir yükselme gösterir; bu durum ovülasyona neden olur. Projesteron, estrojenlerin bu etkisini pekiştirir (Şekil.76.5). Sözkonusu olay, salgılayan hücrelerin hormon üretim kapasitesinin kısıtlı olması ve negatif feedback kontrol mekanizmalarının tekrar çalışmaya başlaması sonucu kendini kısıtlar ve ani yükselme kısa zamanda ortadan kalkar.

III. SSS İLE ENDOKRİN SİSTEM ARASINDAKİ ETKİLEŞME

Vücut fonksiyonlarının kendi aralarında ve dış ortamın değişen koşullarına göre düzenlenmesinde temel rol oynayan santral sinir sistemi (SSS) ve endokrin sistem birbiriyle devamlı ve yakın etkileşme gösterirler. Bu etkileşmenin çeşitli yönlerine Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2329–31).



Şekil 76.4. Erkeklerde ön hipofizden folikül stimüle edici (FSH) ve luteinleyici hormon (LH) salgılanmasının, testiste Sertoli hücrelerinden salgılanan **inhibin** ve Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron tarafından feedback kontrolu. FSH salgılanması esas olarak inhibin tarafından kontrol edilir; bu madde inhibitör etkisini, ön hipofizin gonadotrof hücreleri üzerinden ve daha hafif olarak, hipotolamusun gonadotropin salıverici hormon (GnRH, eski simgesiyle LHRH veya FSH/LHRH) salgılayan nöronları üzerinden (indirekt olarak) oluşturur. Testislerden aktivin adlı, inhibine zıt bir yönde etki yapan bir faktörün de salgılandığı bulunmuştur. **Testosteron,** esas olarak hipotalamustaki nöronları inhibe ederek GnRH salgılanmasını azaltmak suretiyle LH salgılanmasını indirekt bir şekilde kontrol eder. Sözkonusu nöronların inhibisyonu için testosteronun nöron sitoplazmasında aromataz enzimi tarafından kısmen estradiol'a dönüştürülmesi gerekir. Kesik çizgilerin kalınlığı, feedback inhibisyonun şiddetindeki farkı göstermek üzere farklı yapılmıştır; kesiksiz çizgiler stimülan etkiyi gösterir.

IV. HORMONLARIN BİYOSENTEZ, TAŞINMA VE ELİMİNASYONLARI

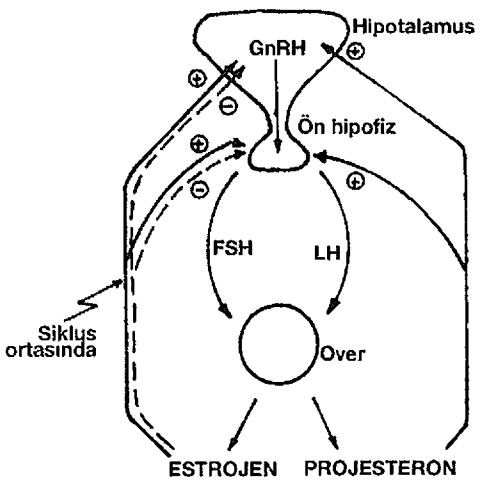
Biyosentez: Hormonların sayılarının fazla olmasına rağmen, sentezleri, kimyasal yapıları ile ilgili az sayıdaki sentez kalıplarına göre olur.

Steroid hormonların biyosentezinin ilk basamakları ortaktır; son basamaklarda ayrılık gösterirler. Sentez adrenal korteksi, overler ve testislerde olur. İlk madde kolesteroldur.

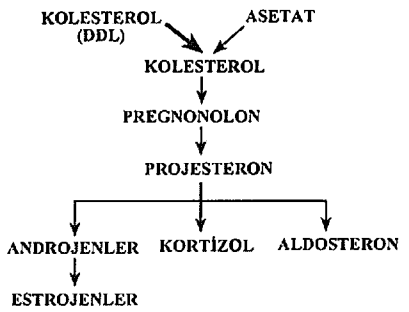
Steroidojenez için gerekli kolesterolun kaynağı: (i) Düşük dansiteli lipoprotein (DDL) şeklinde, reseptör–aracılı endositoz yoluyla hücreye dolaşımdan giren kolesterol ve kolesterol esterleri, (ii) asetat'tan de novo sentezle yapılan kolesterol ve (iii) kolesterol ester depolarından hücre içine salıverilen serbest kolesteroldur. Steroidojenezde hız kısıtlayan basamak ilk basamak olan kolesterolun iç mitokondri matriksinde pregnolon'a dönüşümüdür. Steroid sentez eden hücrelerde ACTH, gonadotropinler ve anjiotensin kendilerine özgü membranal reseptörleri aktive ederek: (i) kolesterolun, mitokondri iç matriksine translokasyonunu hızlandırırlar ve (ii) pregnonolon'a dönüşümü katalize eden, kolesterol yan zincirlerini koparan enzimi (P 450 scc, "cholesterol side–chain clevage" enzimini) indükler. Bu enzime kolesterol desmolaz adı da verilir. **Translokasyonda rol oynayan taşıyıcılar**dan halen ikisi belirlenmiştir; bunlar **StAR** (steroidogenic acute regulatory protein, diğer adıyla periferik benzodiazepin reseptörü) adlı 30 kDa molekül ağırlıklı bir fosfoprotein ve **sterol taşıyıcı protein–2**'dir. Steroidojenezi stimüle eden yukarıda adları yazılı üç hormon bu proteinlerin sentezini indükliyerek mitokondri içindeki dönüşüm yerine sitoplazmadan kolesterol translokasyonunu hızlandırırlar.

Steroid hormon sentez basamakları Şekil 76.6'da gösterilmiştir. Bu basamakları katalize eden çeşitli steroid hidroksilazlar ve steroid dehidrojenazlar, **"sitokrom P450 enzimleri superfamilyası"**na girerler.

Katekolaminlerin sentezi, esas bakımından steroid hormonların sentezine benzer. Steroid hormonların prekürsörü sayılabilecek bazı steroid yapılı maddeler ilaç şeklinde veya besinler içinde vücuda girebilirler ve steroid hormon etkinliğini artırabilirler. Örneğin meyan balı içindeki bir etkin madde, vücutta kortizolu inaktive eden 11 β– hidroksisteroid dehidrojenazı ve benzer bir işlevi olan diğer bir enzimi inhibe ederek glukokortikoid ve mineralokortikoid etkinlik gösterir; digitalis glikozidleri vücutta estrojenlere dönüşebilirler.



Şekil 76.5. Kadınlarda ön hipofizden folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleyici hormon (LH) salgılanmasının, estrojen hormon ve projesteron tarafından kontrolü. Kontrol karmaşık niteliktedir ve siklus ortasında yön değiştirir. Genelde **estrojenler,** siklus boyunda gonadotrof hücrelerdeki direkt etkileriyle ve hipotalamus nöronlarından gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanmasını azaltmak suretiyle indirekt olarak FSH ve LH salgılanmasını inhibe ederler; ancak siklusun ortasında estrojenler her iki düzeyde de pozitif feedback etki yaparlar ve FSH ve LH salgılanmasını kısa bir süre içinde büyük ölçüde artırırlar; bunu ovülasyon izler. **Projesteron,** estrojenlerin ön hipofizden salgıyı artırıcı etkisini pekiştirir. Kesik çizgiler inhibitör etkiyi, kesiksiz çizgiler stimüle edici etkiyi gösterir. Overlerden, ön hipofizde FSH salgılanmasını inhibe ve aktive eden sırasıyla inhibin ve aktivin'in salgılandığı da bulunmuştur.



Şekil 76.6. Steroid yapılı hormon salgılayan endokrin bezlerde (testis, over ve adrenal korteks), kolesteroldan hormon sentezinin genel şeması, ilk madde olan kolesterolun kaynağı esas olarak plazmadaki düşük dansiteli lipoprotein (DDL)'dir; az bir kısmı hücrede asetattan başlayarak sentez edilir.

Peptid hormonlar ve onlara bazı bakımdan benzeyen katekolaminler, kendilerini salgılayan endokrin hücrelerde, ileride belirtildiği gibi, biyosentezden sonra özel veziküller içinde depolandıkları ve depolardan parsiyel eksositozla salgılandıkları halde, **steroid hormonlar sentez edildikleri hücrelerde pek depolanmazlar** ve pasif difüzyonla (dışarı sızmak suretiyle) salgılanırlar. Bunların salgılanmalarının stimülasyonu, biyosentezlerini hızlındırmak suretiyle sağlanır ve sentez edilen hormon hemen salgılanır.

Peptid hormonlar da ortak sentez basamakları gösterirler. Bunlar, endokrin bez hücresinde **pürüzlü endoplazmik retikulum** üzerine yerleşmiş olan **ribozomlardaki protein sentez mekanizması** tarafından kendilerine özgü mRNA'ların kontrolu altında sentez edilirler.

Ribozomlarda peptid hormon sentezi için kalıp görevi yapan özgül mRNA molekülleri, çekirdekte özel genlerin transkripsiyonu ile sentez edilirler. Tipik bir memeli hücresinde 5.000 ile 10.000 arasında değişen sayıda, farklı protein kodlayan genler transkripsiyon yapar. Endokrin bez hücresinde bulunan peptid hormon geni bu genlerden sadece biridir. Bir genin mRNA kodlayan baz ardışımları kesintisiz bir dizi şeklinde değildir; fakat **ekstron** denilen farklı bloklar halindedir ve bir gende ekstronlar arasında, kodlama yapmayan intron denilen bloklar bulunur. **Transkripsiyon olayı,** RNA polimeraz II enzimi tarafından katalize edilir ve sonuçta iki gen alelinin RNA'lı kopyaları olan **öncül mRNA** meydana gelir. Bu mRNA **posttranskripsiyonel işlemeye** (processing) uğrar; bazı segmentler mRNA zincirinden çıkartılır ve kalan segmentler birleştirilir. Bundan sonra, **işlenmiş mRNA**'nın 3' ucu poliadenilasyon suretiyle ve 5' ucu 7–metilguanin "kep"lerinin ("caps") ilavesi suretiyle modifiye edilir. **İşlenmiş ve modifiye edilmiş mRNA, ribozomlara tutunur** ve kendi üzerindeki kodonların, amino asid taşıyan **aktif tRNA** (transfer RNA)'ların antikodonları ile etkileşmesi sonucu, belirlenen bir sıraya göre amino asidler peptid molekülünü oluşturmak üzere birleştirilirler. Bu olaya **çeviri (translasyon)** denilir. Ribozomlardan çıkan peptid molekülü, **hormon öncülü** (prekürsörü) şeklindedir ve olgun hormon molekülünden daha uzundur. Öncül hormon, ya **prehormon** veya **preprohormon** şeklindedir ve bunlar **çeviri–sonrası (posttranslasyonel) modifikasyon** ile **olgun hormon** şekline dönüştürülür. Modifikasyon, uç kısmından sinyal peptidi segmentinin ayrılması, glikozillenme, iki ayrı segmentin (a ve b zincirleri gibi) disülfür köprüsü ile birleştirilmesi vb. şekillerde olur. Hormon veya peptid sentezinde transkripsiyon ile başlayan ve olgun hormon meydana gelmesi ile biten bütün bu proçeslere, **"hormonun ekspresyonu"** adı verilir.

Bir peptid segmentinin ayrılması, en sık görülen çeviri–sonrası modifikasyon şeklidir ve aşağıdaki şekilde olur: Prohormonda, olgun hormon şekline uyan peptid bölümünün ucunda **"kılavuz" (lider) veya "sinyal" peptidi** denilen bir hidrofobik amino asid ardışımı vardır. Preprohormonlarda da sinyal peptidi bulunur, ancak bunlardan sinyal peptidinin ayrılması ile olgun hormon değil, prohormon oluşur. Bazı preprohormonlar kendilerini oluşturan peptid zinciri içinde belirli kopma noktaları içerirler ve belirli proteolitik enzimlerin etkisine maruz kaldıklarında bu noktalarda zincirin kopması sonucu iki veya daha fazla sayıda farklı biyoaktif hormon oluştururlar. Bazı preprohormonlar aktif hormon ardışımlarından başka, belli bir biyolojik etkinliği olmayan peptid ardışımları da içerirler ve bulara "kriptik peptidler" adı verilir. Peptik hormon sentezi ile ilgili olay zinciri Şekil 76.7'de gösterilmiştir; bu olaylar gerçekte hormon olsun veya olmasın tüm peptidlerin ve proteinlerin sentezi için geçerlidir.

Kılavuz peptidinin hidrofobik niteliği nedeniyle prekürsör protein molekülü ribozomdan ayrılıp **endoplazmik retikulum** membranı içinden kolayca onun lumenine (sisternalara) geçer. Aşağıda açıklanan bir dizi endositoz ve ekzositoz olayı ile öncül peptid, **taşıyıcı (transport) veziküller** içinde Golgi aparatına taşınır. Bu taşınma sırasında kılavuz peptidi koparılır, ya prohormon veya olgun hormon oluşur. Golgi aparatı içinde prohormon proteolitik enzimlerle işlenir ve ondan bir veya birkaç çeşit peptid hormon (olgun hormon) oluşur, bu sırada bazı hormonlara diğer enzimler tarafından karbonhidrat rezidüleri takılarak glikoprotein hormonlar oluşabilir. Preprohormon ve prohormon şekilleri insülin, PTH, ACTH, TRH, glukagon, somatostatin ve vazopressin için gösterilmiştir.

Pankreas hücrelerinde **proinsülin**'in insüline dönüşümü, proinsülinaz enzimi tarafından yapılır, bu enzim iki arjinin rezidüsü arasından zinciri koparır ve C peptid adı verilen kısmın ayrılmasına neden olur. C peptidini kaybeden peptid insülin haline geçmiş olur.

Birden fazla hormon oluşturan prohormonlarm örnekleri **proopiomelanokortin** (POMK), **proLHRH ve prosomatostatindir.** 265 aminoasid rezidüsü içeren POMK'den ön hipofizdeki kortikotrof hücrelerde proteolitik enzimler tarafından ACTH, β– endorfin ve gama–lipotropik hormon oluşturulur. Bazı memeli türlerinin hipofiz orta loblarında POMK'den alfa–, beta ve gama–MSH'lar (melanosit stimüle edici hormonlar) oluşur. ProLHRH'nin hidrolizi ile gonadotropin salıverici hormon (LHRH veya GnRH) ve peptidik prolaktin inhibe edici faktör oluşur. Bazen aynı prohormondan, yerine göre farklı hormon veya faktörler oluşur. Bunun örneği proglukagon'dur; bu öncülden pankreas alfa hücrelerinde glukagon oluşur; fakat ince barsak

DNA (gen)
↓ TRANSKRİPSİYON
ÖNCÜL mRNA (Pre–mRNA)
↓ Postranskripsiyonel işleme
mRNA
↓ ÇEVİRİ (ribozomlarda)
ÖNCÜL HORMON (Pre–hormon veya Pre–prohormon)
↓ Çeviri sonrası modifikasyon
HORMON (Veziküllerde depolanır)

Şekil 76.7. Endokrin bez hücresinde peptid hormonların sentezinin genel şeması (çeviri–sonrası modifikasyon bazı hormonlar için, endokrin bez dışında yani salgılamadan sonra da devam edebilir).

mukozasındaki L hücrelerinde oksintomodulin ile glisentin denilen daha uzun peptidler oluşur; fakat sonuncu peptidin fizyolojik önemi belli değildir. İlki mide asid salgısını inhibe eder. Benzer şekilde, prosomatostatin, pankreasta ve barsak sinir sisteminde somatostatin 14'e ve retinada daha ziyade somatostatin 28'e dönüşür.

Ribozomlardan **endoplazmik retikulum lumeni** içine transfer edilen hormon öncülleri, retikulum membranından kopan (ekzositoza uğrayan) membran parçalarının (yamaların) küre şeklinde kapanmasıyla oluşan **transport vezikülleri içinde** Golgi aparatının retikuluma yakın bölümüne ulaşır ve vezikül membranı aparat membranına füzyonla katılır (endositoz olayı). Böylece vezikül içeriği Golgi aparatı lumenine aktarılır. Aparatın çeşitli bölümleri arasında meydana gelen bir dizi ekzositoz ve endositoz (membran kopması ve yamanması) olayı ile en sonunda, hormon ve kısmen prohormon içeren **depo vezikülleri** oluşur ve salgılanmak üzere sitoplazmada birikir.

Salgılanma **parsiyel ekzositoz** şeklinde olur. Şöyle ki salgılatıcı stimulus'un etkisi altında veziküller sitoplazma membranının iç yüzüne yapışırlar ve yapışma yerinde hem vezikül membranı hem de sitoplazma membranı delinir (füzyon olayı) (70. Konu, Şekil 70.5), vezikül içindeki hormon molekülleri dışarı dökülerek çevredeki kapillerlerin çeperinden kan dolaşımına geçerler; boşalan vezikül sitoplazmada kalır ve biyosentezle yeniden doldurulur.

Endokrin hücre içinde **stimülasyon–salgılama kenetini** başlıca aşağıdaki mekanizmalar sağlar: (i) Membrandaki Ca^{2+} kanallarının açılması suretiyle içeri giren Ca^{2+} iyonları (adrenal medulla'da ve insülin salgılayan pankreas beta–hücrelerinde kısmen olduğu gibi), (ii) Fosfoinozitid hidrolizinin aktivasyonu sonucu hücre içinde protein kinaz C'nın aktivasyonu ve endoplazmik retikulum içindeki Ca^{2+} depolarından kalsiyum salıverilmesi (hipotalamustan salıverici hormonların, ön hipofizden büyüme hormonu, LH, prolaktin ve TSH'nin salgılanması, pankreas'tan insülin salgılanması, adrenal medulla'dan katekolamin salgılanması, tiroidden kalsitonin salgılanması ve paratiroidden PTH salgılanmasında olduğu gibi). (iii) Adenilil siklaz aktivasyonu sonucu sAMP'ye–bağımlı protein kinaz'ın (protein kinaz A'nın) aktivasyonu (bazı ön hipofiz hormonlarının, seks ve tiroid hormonlarının ve kortikosteroidlerin salgılanmasında olduğu gibi) ve (iv) ATP'ye duyarlı K+ kanallarının kapatılması (insülin salgılanmasında kısmen olduğu gibi).

Endokrin hücrelerde, pre–prohormon'un prohormon ve hormon şekline ve prehormon'un hormon şekline dönüşmesi olmazsa, olgun hormon salgılanması azalır. Endokrin hücre tümörlerinde salgılanan materyel içinde prohormon oranı artar; örneğin insülinomalı hastalarda plazmadaki total insülin'in % 25'ten fazlası proinsülindir. Aynı şekilde alfa– hücresi tümörlerinde kanda proglukagon'un arttığı bulunmuştur.

Glikoprotein hormonların (FSH, LH, TSH, plasental gonadotropin ve inhibin) sentezi diğer peptid hormonlarınkine benzer. Bunların molekülü α– ve β– diye adlandırılan ve birbirine iki disülfür köprüsü ile bağlanmış olan iki zincirden ibarettir. α–zinciri hepsinde aynıdır (plasental gonadotropinde çok az farklı). β– zinciri ise spesifik etkiden ve immünolojik spesifiklikten sorumludur ve her birinde farklıdır.

Patolojik durumlarda hormon sentezi, normal durumdaki beze ilave olarak **ektopik bir dokuda** da yapılabilir. Peptid sentezi mekanizması bütün hücrelerde bulunan bir mekanizma olduğundan, peptid yapılı hormonların endokrin bez dışında salgılanması, steroid hormonlara oranla çok daha sık görülür. Steroid hormonların sentezi, birkaç hücre türünün işbirliğini ve çok enzimli ve fazla farklılaşmış bir mekanizmanın varlığını gerektirdiğinden bunların ektopik dokularda üretimi olmaz. Ancak bunları normalde salgılayan hücre tipleri malignite kazanır ve metastaz yaparlarsa, o zaman bunlar bez dışında metastatik dokudan salgılanabilirler.

Taşınma: Peptid hormonlar ve katekolaminler gibi suda çözünen hormonlar, kanda plazma proteinlerine bağlanmaksızın serbest şekilde bulunurlar.

Steroid hormonlar ve tiroid hormonları, suda pek çözünmediklerinden plazmada bir veya birkaç protein türüne önemli bir derecede bağlanmış olarak bulunurlar. Bağlanma oranı aldosteron için %60'tır ve tiroksin için % 99'dan fazladır; diğerleri genellikle bu iki uç arasında kalan değerler gösterirler. Böylece sözkonusu hormon grubunun **kanda rezervuarı** vardır.

Kortizol, aldosteron ve projesteron **kortikosteroid bağlayan globüline** (transkortine) yüksek afiniteli bir şekilde bağlanırlar. Testosteron, dihidrotestosteron ve estrojenler **seks hormonu–bağlayan globülin** (SHBG)'ye yüksek afiniteli bir şekilde bağlanırlar. Tiroksin ve daha düşük oranda olmak üzere T_3, **tiroid hormonu–bağlayan globülin**'e (TBG) ve **tiroid hormonu–bağlayan prealbümine** (T–BPA) bağlanırlar. Sıçanlarda gebelikte ve neonatal dönemde plazmada bulunan ve sonra kaybolan α– fötoprotein estrojenleri bağlar (testosteronu bağlamaz). D vitaminin aktif metabolitleri, plazmada **D vitamini bağlayan proteine** bağlanırlar.

Bir steroid hormon, diğerini bağlayan proteinin plazmadaki miktarını artırabilir veya azaltabilir. Steroid hormonların bu tür etkileşmeleri Tablo 76.3'te gösterilmiştir.

Hormon bağlayan protein düzeyinde ani olarak meydana gelen bir değişme, artma şeklindeyse, plazmada hormonun serbest şeklini azalttığı için onun etkinliğini düşürür; azalma şeklindeki bir değişme ise aksi yönde çalışır. Ancak bağlayıcı protein düzeyindeki değişmeler, genellikle yavaş oluştukları için ve bu sırada hormonun eliminasyon hızını değiştirmek suretiyle adaptasyon mümkün olduğu için vücutta hormon etkinliğini pek değiştirmezler. Fakat plazmada hormon ölçümü için yapılan kimyasal testleri bozarlar; şöyle ki bu testler genellikle plazmadaki toplam (serbest + bağlanmış) hormon düzeyini gösterirler, hormon düzeyi fazla artarsa plazmadaki hormon etkinliği değişmediği halde test sonuçları anormal derecede yüksek çıkabilir.

Eliminasyon: Hormonların eliminasyonunda, ilaçlar için olduğu gibi, karaciğerdeki metabolik değişmeler ve böbreklerden itrah rol oynar; ancak hormonlar ilaçlardan farklı olarak etki yerlerinde de önemli ölçüde metabolize edilebilirler.

Peptid hormonlardan küçük zincirli olanlar (oksitosin, vazopresin ve anjiotensin gibi), plazmadaki proteazlar (peptidazlar) tarafından hidroliz edilerek inaktif ürünlere dönüştürülürler. Uzun zincirli olanların inaktivasyonlarında, hedef hücrelerdeki reseptörlerle birleştikten sonra **internalizasyon**la sitoplazmaya girme ve orada lizozomal enzimler tarafından parçalanma, bazen, plazma proteazları tarafından parçalanmadan daha fazla rol oynar. Parçalanma ürünleri yeniden aktive edilemezler. Katekolaminlerin eliminasyonuna 70.konuda değinilmiştir. Peptid hormonların plazmadaki **yarılanma ömürleri** çok kısadır; genellikle 5 ile 60 dak arasında değişir. ACTH'nin plazmadaki yarılanma ömrü 5 dak ve gonadotropinlerinki 60 dak veya daha fazladır. Amino asid türevi bir hormon olan adrenalin'in yarılanma ömrü 1 dak'tan daha kısadır.

Steroid hormonların vücutta enzimatik değişmeleri sonucu, gene aktif olan diğer bir türev oluşabilir veya inaktif bir metabolit aktif şekle dönüştürülebilir, bunun tipik bir örneği **testosteron metabolizmasıdır.** Bu madde bazı jenital organlarda (prostat, vesicula seminalis ve epididimis gibi), ciltte ve beyinde hedef hücre içindeki 5 α–redüktaz enzimi tarafından daha etkin bir türev olan dihidrotestosteron'a dönüştürülür; testis, beyin, karaciğer ve yağ dokusunda aromataz enzimi ile estradiol'a dönüştürülür; karaciğerde inaktif bir bir androjen madde olan etiokolanolon'a veya daha az aktif olan androsteron'a değiştirilir veya glüküronat ve sülfat konjügatı haline sokulur; ayrıca testis ve karaciğerde androstenedion'a dönüştürülür. **Androstenedion,** testosteron'a dönüşebileceği gibi (bu olaya interkonversiyon denilir), aromatize edilerek estrojenlere de çevrilebilir. Çeşitli yollardan metabolize edilme, interkonversiyon, başka tür hormonal etkinliği olan veya aynı türde fakat daha az etkinliği olan maddelere çevrilme gibi **karmaşık metabolizma kalıbı** steroid hormonlara özgü bir durumdur. Testosteron, 17 β–estradiol, estron ve adrenal kaynaklı ve zayıf androjenik etkinliği olan androstenedion'un, birçok dokuda 17 β–hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi tarafından birbirlerine dönüştürebildikleri gösterilmiştir. Metabolitler karaciğerden sülfat ve biraz da glüküronat konjügatları şeklinde safra içine atılır, kısmen de böbreklerden itrah edilir.

Steroid hormonlar karaciğer, endokrin bez ve hedef hücreler dışında da metabolize edilebilirler. Bunun tipik bir örneği adrenal kortekste oluşan **androstenedion**'un, postmenopozal dönemdeki kadınlarda aromatizasyonu sonucu **estrojenlere dönüştürülmesidir;** bu dönüşüm karaciğerden başka yağ dokusunda ve diğer bazı yerlerde de olur. Şişman kadınlarda bu nedenle estrojen fazlalığı meydana geldiği ve bunun, sözkonusu dönemde estrojen, eksikliğine bağlı şikayetleri azalttığı, fakat meme kanseri ve endometriyum kanseri olasılığını artırdığı ileri sürülmüştür.

Steroid hormonların **yarılanma ömrü,** peptid hormonlarınkinden fazladır. Bunlardan nisbeten hızlı yıkılan testosteron'un yarılanma ömrü 60 dakika, kortizolunki ise 100 dakikadır; diğer steroid hormonlarınki bu sınırlar arasında değişir. Steroidler gibi lipidde–çözünür hormon olan, fakat onlara göre plazma proteinlerine çok daha fazla bağlanan tiroksinin yarılanma ömrü 1 hafta kadardır.

V. HORMON RESEPTÖRLERİ

Hormon molekülleri, hedef hücrelerin çevrelerindeki sıvı içinde bulunan ve hücrelerin temas etmek olanağına sahip olduğu moleküllerin çok ufak bir bölümünü oluştururlar. Hücrenin temas ettiği her 10^5–10^9 molekülden biri-

TABLO 76.3

Steroid hormonlar arasında plazmada hormon taşıyan özgül globülinler düzeyinde etkileşmeler

Etkileyen hormon	Düzeyi etkilenen globülin	Etki türü
Estrojenler	Kortikosteroid–bağlayan protein	Artırır
Estrojenler	SHBG	Artırır
Tiroid hormonları		Artırır
Androjenler		Azaltır
Estrojenler	TBG	Artırır
Androjenler		Azaltır
Glukokortikoidler		Azaltır
Estrojenler	D vitamini bağlayan protein	Artırır

nin hormon molekülü olduğu kestirilmiştir. Hücrenin temas ettiği total proteinlerin konsantrasyonu yaklaşık 10^{-3} M olduğu halde, hormonların ekstraselüler sıvıdaki konsantrasyonu genellikle 10^{-9} M ile 10^{-12} M arasında değişir. Bu kadar çok sayıda molekül arasında çok az sayıdaki hormon moleküllerinin hedef hücreleri etkileyebilmeleri, bu hücrelerin belirli hormonlara özgü belirli reseptörleri içermeleri sayesinde olur. Hedef hücrenin hormona verdiği **yanıtın boyutunu**, hücredeki reseptör sayısı, başka bir deyişle sıklığı (dansitesi), reseptörlerin afinitesi ve hormon molekülünün intrinsik etkinliği belirler.

Reseptörler, hormon moleküllerini **tanıyan,** genellikle **yüksek afiniteli spesifik bağlanma noktalarıdır.** Reseptörün ikinci önemli özelliği, hormon molekülleri tarafından **aktive edilmeleridir.** Radyoligand bağlama yöntemleri ve otoradyografi ile sinir sistemi nöronlarının ve onlarla ilişkili efektör hücreleri reseptörlerini olduğu gibi, hormon reseptörlerini de işaretlemek ve onların hücre veya dokudaki sıklığını veya konsantrasyonunu ölçmek, afinitelerini saptamak ve dağılımlarını belirlemek mümkün olmuştur. Hormon reseptörlerinin incelenmesi için hedef doku veya organdan biyopsi almak zorluk arzeder ve sakıncalı olabilir. Bu nedenle onlardaki durumu yansıttığı kabul edilerek kan hücrelerinde (monositler gibi) incelemeler yapılır. Monositler insülin reseptörlerinin ve β–adrenerjik reseptörlerin incelenmesinde sık olarak kullanılırlar. Ayrıca hücre kültürlerinde de inceleme yapılabilir.

Hormon reseptör molekülleri protein yapısındadır; diğer hücre proteinleri gibi onlar da sentez edilirler ve yıkılırlar. Reseptör turnover'i oldukça hızlıdır ve sentez ya da yıkılma hızı değiştiğinde reseptör sayısındaki değişme birkaç dakika gibi kısa bir sürede başlayabilir. Bir hücre türünün kültürlerinde insülin reseptörlerinin sentezi durdurulduktan sonra reseptör yarılanma ömrünün yaklaşık 6 saat olduğu saptanmıştır.

1. RESEPTÖRLER ARACILIĞI İLE OLUŞAN HÜCRESEL ETKİLER VE ETKİ MEKANİZMALARI

A) Peptid ve amin yapılı hormon reseptörleri ve post–reseptör olaylar

Suda çözünür hormonlar olan peptidlerin ve katekolaminlerin reseptörleri hedef hücrelerin sitoplazma membranının dış yüzü üzerinde bulunur. Katekolamin reseptörlerine 70. Konuda değinilmiştir. Peptid hormonların reseptörlerine ise bu hormonlarla ilgili konularda değinilecektir. Hücre membranında peptid reseptörleri ile ilgili **aşağıdaki transmembranal sinyal transdükleme sistemleri** vardır. Bunların çoğu otonom sinir sistemi ile ilgili olarak 70. Konuda sözü edilen transdükleme sistemlerinin aynıdır. Bu transdükleme sistemleri genellikle **reseptör, G proteini ve efektör molekül üçlüsü**nden oluşur.

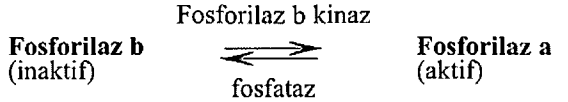
Peptid hormon reseptörlerinin aktivasyonu ve bu olayın yukarıda sayılan sistemler üzerinden membranda transdüklenmesinden sonra gelişen ve son etkiye (hücreye glukoz girişi, glukojenoliz vb. gibi) yol açan **postreseptör olayların veya hücresel ön–etkilerin yedi ana şekli** aşağıda belirtilmiştir:

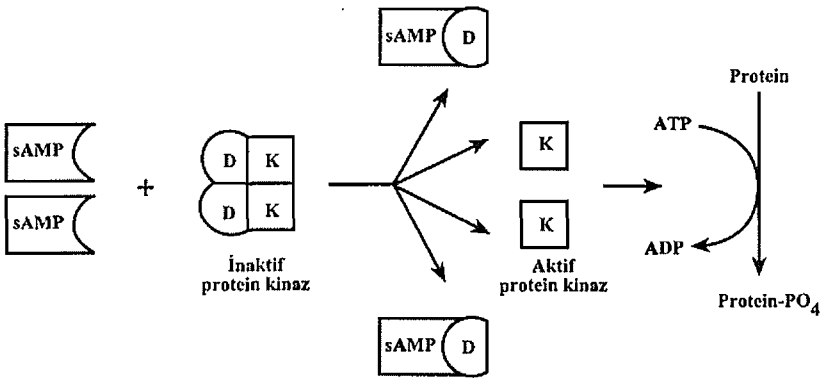
a) Adenilil siklaz–siklik AMP üzerinden oluşan post–reseptör olaylar: Peptid hormonların çoğunun ve katekolaminlerin, hedef hücrelerinde kendilerine özgü reseptörler aracılığı ile, hücre membranında yer alan adenilil siklaz (AS) enzimini stimüle ettikleri gösterilmiştir. Adenilil siklaz stimülasyonuna stimülatör G proteini (G_s , aktif şekli $\mathbf{G_{s\alpha}}$) aracılık eder. Bazı reseptörler G_i (aktif şekli $\mathbf{G_{i\alpha}}$) veya G_o (aktif şekli $\mathbf{G_{o\alpha}}$) ile kenetlenmiştir ve bunların aktivasyonu adenilil siklazı inhibe eder. Ayrıca trimerik G proteinlerinin aktivasyonu sonucu oluşan $G_{\beta\gamma}$ dimeri, bazı adenilil siklaz tiplerini inhibe, diğerlerini ise aktive edebilir. Böylece, reseptör aktivasyonu sonucu sitoplazmada sAMP düzeyi artırılır veya azaltılır.

AS, en az 10 farklı tipi bulunan bir enzim ailesidir. Bunlardan 8'i memelilerde saptanmıştır ve genellikle hücre membranında yerleşmişlerdir. Molekülleri, her biri altı transmembranal segmentten oluşan iki membranal kısım ile bunları birleştiren uzun bir intrasitoplazmik hidrofilik segmentten oluşur. N– ve C–ucu segmentleri sitoplazma içindedir. AS'nin etkinliğinin düzenlenmesi tipe–özgül biçimdedir. $G_{s\alpha}$ ve Ca^{2+}– kalmodulin, bazı tipleri (tip I, II, VIII) stimüle eder. Ca^{2+}– kalmodulin diğer bazı tipleri (tip V, VI) inhibe eder. PKC ile fosforile edildiğinde bazı tiplerin (tip II ve V) etkinliği $G_{s\alpha}$ ile sinerjistik bir biçimde artırılır. sAMP ile aktive edilen protein kinaz A (PKA), tip V ve VI üzerinde feedback inhibisyon yapar.

Hedef hücrede siklik AMP düzeyinin artması, **sAMP'ye–bağımlı protein kinaz'ın (protein kinaz** A'nın) etkinliğini artırır. PKA, o hücreye özgü bazı enzimleri fosfatlamak suretiyle, onları inaktif durumdan aktif duruma getirir. Bazen de PKA, defosforilasyon yapan enzimi (fosfoprotein fosfataz gibi) fosforile edip aktive ederek, fonksiyonel enzimin inaktivasyonuna neden olabilir (adrenalin tarafından glikojen sentazm inhibisyonunda olduğu gibi). PKA, molekülleri **2 katalitik alt–birim ve 2 düzenleyici alt–birim**den oluşan **tetramerik** bir enzimdir. Bu alt–birimler birbirine kenetlenmiş durumda iken protein kinaz inaktiftir. Siklik AMP, düzenleyici alt–birim ile kombine olma özelliğine sahiptir. Böyle bir kombinasyon oluştuğunda düzenleyici alt–birimler molekülden koparlar ve enzim (katalitik alt–birimler) etkinlik kazanır. PKA'nın, sAMP tarafından aktivasyonunun moleküler temeli Şekil 76.8A'da gösterilmiştir.

Hedef hücrede hormon etkisinin sAMP aracılığı ile oluşmasına ait örnekler Tablo 76.4'te gösterilmiştir. Bunlardan ilk bulunan örnek, adrenalin'in karaciğer hücresindeki ve myokard hücresindeki etkilerinin oluşmasında sAMP'nin aracılık yapmasıdır. Bu iki hücre türünde sAMP, PKA, aracılığı ile fosforilaz b kinazı aktive ederek, **fosforilaz b'yi aktif olan fosforilaz a'ya dönüştürür:**





Şekil 76.8A. İki düzenleyici alt–birim ve iki katalitik alt–birimden oluşan tetramerik yapıdaki **sAMP'ye–bağımlı protein kinazın** (protein kinaz A'nın) sAMP tarafından aktivasyonu. Açıklama için metne bakınız. D: düzenleyici alt-birim. K: katalitik alt-birim

Aktif fosforilaz'ın başlattığı biyokimyasal olaylar sonucu adrenalin karaciğer hücresinde glikojenoliz oluşturur (Şekil 76.8B).

Siklik AMP aracılığı ile oluşan hormon tesirinin farklı hedef hücre türlerinde değişik olmasında, çeşitli hücrelerde protein kinazların aktive ettiği enzimlerin farklı olması rol oynayabilir. Örneğin adrenalin etkisi altında oluşan siklik AMP ve onun aktive ettiği PKA (katalitik alt–birim), karaciğer hücresinde inaktif fosforilazı aktif duruma dönüştürdüğü halde, yağ dokusu hücresinde inaktif lipazı aktif lipaz haline dönüştürür.

Siklik AMP aracılığı ile oluşan biyolojik cevaplarda, membrandaki reseptörün aktivasyonundan, PKA'nın aktivasyonuna kadar olan basamaklar ortaktır ve tektir; doğaldır ki, membrandaki reseptörlerin türü değişiktir. PKA basamağından sonra enzimatik olay yolağı dallanır. Dallanmanın sayısı ve niteliği hücrede PKA'ya bağımlı enzim türlerinin sayısına bağlıdır.

sAMP'nin etkisi, sAMP'ye–bağımlı fosfodiesteraz tarafından yıkılması sonucu sona erdirilir. İnsülin ve katekolaminler (a1–adrenerjik reseptörler aracılığı ile) etkilerini kısmen, fosfodiesterazı aktive etmek ve hücrede sAMP düzeyini düşürmek suretiyle yaparlar.

Hücre membranı üzerindeki reseptörlere ulaşan ve sAMP şeklinde transdüklenen **sinyal, fosforile proteinler şeklinde** sadece sitoplazmik yapılara değil, fakat ayrıca hücrenin çekirdeğine ve genetik materyeline ulaşır. Bu olay ilk olarak bakteri hücreleri gibi prokaryotik hücrelerde ve daha sonra memeli hücreleri gibi ökaryotik hücrelerde gösterilmiştir. **sAMP, belirli sAMP–bağlayan proteinlerle** birleştikten sonra çekirdeğe transfer olur ve orada belirli genlerin düzenleyici bölgesindeki **sAMP yanıt elementi** (cAMP responsive element) denilen bir artırıcı (enhancer) baz ardışımına bağlanarak o gendeki transkripsiyonu artırır. sAMP bağlayan proteinlerin çeşitli tipleri vardır; bunlardan biri 38–43 kDa molekül ağırlığındaki **CREB** (cAMP responsive element binder) ve diğeri 54.5 kDa'luk **CRE–BP1** (CRE–binding protein 1)'dir.

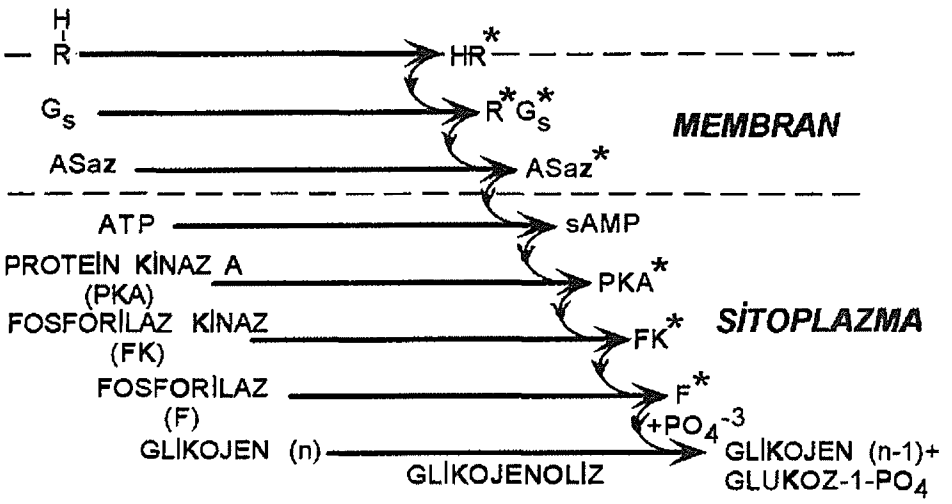
Adenilil siklaz–sAMP sistemi **bir negatif feedback mekanizma ile kontrol** edilir. Şöyle ki adrenilil siklazın hormon tarafından aktivasyonu, membrandaki Ca^{2+} kanallarının fosforilasyonuna yol açarak dışardan hücre içine girişini artırır. Ca^{2+}, **kalmodulin** ile birleşerek onu aktive eder. Aktive edilmiş kalmodulin sitoplazmada fosfodiesteraz etkinliğini artırarak sAMP düzeyini düşürür. Ayrıca, Ca^{2+} 'un adenilil siklazın bazı tiplerini inhibe edebildiği birçok dokuda gösterilmiştir.

b) Membrandan belirli metabolitlerin ve iyonların geçişinin etkilenmesi: Hücre membranı hücrenin iç ortamı ile dış ortamını (ekstraselüler sıvıyı) ayıran dinamik bir yapıdır. İki yüzdeki ortamların bileşimi birbirinden hayli farklıdır. Bu durumun sürdürülmesi membranda etkinlik gösteren bazı aktif transport olayları ve enerji gerektiren diğer enzimatik olaylar sayesinde olur. Hücrenin sarfettiği enerjinin yaklaşık yarısı membrandaki olaylara harcanır. Enerji gerektirmeyen, fakat aktif transport gibi membrandaki taşıyıcı moleküller aracılığı ile gerçekleştirilen diğer bir doyurulabilir olay olan kolaylaştırılmış difüzyon da sözkonusu maddelerin membrandan geçişinde rol oynar.

Hormonlar, **çeşitli iyon ve substratların membrandan geçişini** en az 4 mekanizma ile düzenlerler: (i) Transportör molekülün taşınan moleküle afinitesinin değiştirilmesi. (ii) Sitoplazma membranında bulunan, fakat inaktif durumda olan taşıyıcı (transportör) mekanizmaların aktivasyonu, (iii) Sitoplazma içinde önceden varolan transportör moleküllerinin sitoplazma membranına sokulması (translokasyon) ve (iv) Yeni taşıyıcı moleküllerin sentezinin artırılması.

Bazı hormonlar belirli metabolitlerin hücre membranından geçişini kolaylaştırırlar. Örneğin insülin çizgili kas, kalp ve yağ dokusu hücrelerine glukozun ve amino asidlerin girişini artırır. İnsülin bu hücrelere glukoz girişini, sitoplazma içinde yerleşmiş glukoz taşıyıcı moleküllerin (GLUT veya glukoz transportörlerinin) sentezini artırarak ve sitoplazma membranına translokasyonunu sağlayarak yapar. Diğer bazı hormonlar da kendi hedef hücrelerinde amino asidlerin hücre içine girişini artırırlar; bunlara örnek glukagon, büyüme hormonu ve tiroid hormonlarıdır. İlginç olarak tiroid hormonları bu etkiyi mutad şekilde yani hücre çekirdeği üzerinden değil, hücre membranı üzerindeki direkt etkileriyle yaparlar. Üridin ve timidin gibi DNA sentezinde prekürsör rolü oynayan ufak moleküllerin de hücrelere taşıyıcı aracılığı ile olan kolaylaştırılmış difüzyonla girişi, hedef hücrelerde tropik peptid hormonlar ve gonadal steroidler tarafından stimüle edilir.

Tiroid bezi hücrelerinde iyodür iyonu hücre içinde konsantre edilir. TSH, iyodürün konsantrasyon gradiyentine karşı, muhtemelen aktif transportla taşınmasını artırır.



Şekil 76.8B. Adenilil siklaz ile kenetlenmiş reseptörlerde membran düzeyindeki ve sitoplazma düzeyindeki post–reseptör olaylar zinciri. Bu sistemde protein kinaz A'ya kadar olan basamaklar ortaktır; protein kinaz A'dan sonra dallanma başlar. Bu şemada karaciğer hücrelerinde **glikojenolizle sonuçlanan dal** gösterilmiştir. H: hormon, R: reseptör. G_s: stimülatör düzenleyici protein; ASaz: adenilil siklaz. Asterikli simgeler aktive edilmiş şekilleri gösterir.

Ayrıca gerek insülin ve gerekse tiroid hormonları hedef hücrelerinin membranında Na^+, K^+–ATPazı stimüle etmek suretiyle, aktif transportla hücreden Na+'un çıkışını ve hücreye K^+'un girişini artırırlar. Adı geçen enzim, bu iyonların aktif transport mekanizmasının esasını (sodyum pompasını) teşkil eder; böylece Na+ ve K+'un konsantrasyon gradiyentleri boyunca pasif difüzyon suretiyle hücreye giriş ve çıkışları sonucu bozulan iyon dengesini düzeltir. İnsülinin bu etkisi çabuktur ve glukoz transportu üzerindeki etkisinden bağımsızdır. Tiroid hormonları ise hücre çekirdeğini etkilemek suretiyle Na^+, K^+–ATPaz sentezini stimüle ederek etki yaparlar ve bu etki geç başlar.

Bazı hormonlar epitel tabakaları içinden olan transportu etkilerler. Aldosteron, böbrekte toplayıcı kanalların kortikal segmentlerindeki epitel hücrelerinde, Na^+'un lüminal yüzden konsantrasyon gradiyentine uyarak içeri girdiği Na^+ kanalı proteininin sentez ve sayısını artırır; ayrıca, hücrenin bazolateral membranında yerleşmiş olan ve Na^+'u hücreden peritübüler kapilerlere aktif transportla pompalayan Na^+ ,K^+–ATPaz'ın üretimini stimüle eder. D vitamininin aktif metabolitleri ince barsak epitelinde Ca^{2+} ve fosfat absorpsiyonunu yukardakine benzer bir biçimde stimüle ederler. Büyüme hormonu da Ca^{2+} ve fosfat absorpsiyonunu artırır, fakat glukokortikoidler bu olayı inhibe ederler.

c) **Ca^{2+}–kalmodulin sistemi üzerinden oluşan post–reseptör olaylar:** Membran üzerindeki hormon reseptörlerinden bazıları, yukarıda belirtildiği gibi, membrandaki kalsiyum kanalları ile kenetlenmişlerdir. Hormon bu kanalları açarak hücre içine Ca^{2+} girişini artırır. Kalsiyum, sAMP gibi, ikinci ulak görevi yapar. Böylece endokrin ve ekzokrin salgı hücrelerinde eksitasyon–salgılama kenetini, düz kaslarda ve kalp kasında eksitasyon–kontraksiyon kenetini ve sinir uçlarından nöromediyatör salıverilmesinde eksitasyon–salıverilme kenetini teşkil eder.

Hücre içinde serbest Ca^{2+} konsantrasyonu istirahat halinde düşüktür (0. 1 mM veya daha az); eksitasyon sırasında geçici olarak artar. Hücre dışındaki 10.000 kez daha yüksek konsantrasyona karşı hücre içindeki konsantrasyonunun sabit düzeyde tutulmasında, Ca^{2+}'u aktif transportla dışarı pompalayan, **Ca^{2+} ile aktive edilen ATPaz (kalsiyum pompası)** ve hücre içindeki endoplazmik retikulum ve mitokondrilere pompalayan ve onların membranı üzerinde yerleşmiş bulunan mekanizmalar ve diğer membranal mekanizmalar (bkz. 42. Konu) önemli rol oynar.

Kalsiyum iyonu, sitoplazmada **kalmodulin** adlı yaklaşık 17 kilo dalton molekül ağırlıklı bir kalsiyum bağlayıcı protein ile birleşmek suretiyle etkisini oluşturur. Kalmodulin kalsiyumsuz iken inaktiftir. Aktive edilmiş kalmodulin, sAMP sistemi ile de etkileşme gösterir yani bu iki ikinci ulak türü birbirinin etkinliğini değiştirebilir. Ca^{2+}/kalmodulin kompleksinin ikici ulak olarak yaygın bir rolü vardır. **Ca^{2+}/ kalmodulin'e bağımlı protein kinazları** (Ca^{2+}/CaM kinaz II ve III gibi) ve kalmodulinle stimüle edilen fosfatazları (beyinde bir serin/treonin protein fosfataz olan kalsinörinler gibi) aktive eder. Kalmodulin bazı enzimlerin molekülü içinde molekülün tamamlayıcı bir alt–birimi olarak mevcuttur ve onların Ca^{2+}a duyarlı oluşunu sağlar; bu tür enzimlere bir örnek fosforilaz kinaz'dır. Diğer bir durum ise Ca^{2+}/ kalmodulin kompleksinin enzime geçici olarak bağlanmak suretiyle onu aktive etmesidir. Örneğin sAMP'ye–bağımlı fosfodiesterazın Ca^{2+} tarafından aktivasyonu bu şekilde sağlanır.

d) Fosfoinozitid (fosfatidilinozitol 4,5–bifosfat) ve fosfatidilkolin hidrolizi: Birçok peptid hormon ve diğer endojen etkin madde reseptörü, hedef hücre membranında **fosfoinozitidaz** (fosfolipaz C) enzimi ile kenetlenirler; bu transmenbranal sinyalleme sistemi otonomik sinir sistemi nörotransmiterlerinin etkilerine de aracılık eder (bkz.70. Konu). Örneğin katekolaminlerin hedef hücrelerdeki bazı etkileri ve angiotensin II ve vazopresinin aldosteron salgılatması bu enzimin aktive edilmesi sonucu olur. Adı geçen enzim, membran fosfolipidlerinden fosfoinozitid'i (fosfatidilinozitol 4,5– bifosfat'ı, PIP_2'yi) hidroliz ederek iki tür ikinci ulak oluşturur: inozitol 1, 4, 5–trifosfat (IP_3) ve 1,2–diasilgliserol (DAG). **IP_3** suda çözünen bir maddedir ve sitoplazmaya geçerek endoplazmik retikulum membranına ulaşır ve oradaki kendisine özgü reseptörü aktive eder ve endoplazmik retikulumda depolanan Ca^{2+}'u sitoplazmaya salıverir; böylece Ca^{2+} aracılığı ile bir dizi intraselüler etki oluşturabilir. IP_3 çabuk şekilde defosforile olarak inak-

TABLO 76.4
Hedef hücrelerde siklik AMP düzeyini değiştirmek suretiyle etki oluşturan hormonlar ve önemli tesirleri

Hormon	Hedef hücre	Etkiler
SİKLİK AMP DÜZEYİNİ ARTIRANLAR (AS'yi stimüle edenler)		
Hipotalamik salıverici faktörler	Ön hipofiz	Hipofiz hormonu salıverilmesi
ACTH	Adrenalin korteks	Steroid sentezi
	Yağ dokusu	Lipoliz
Luteinleyici hormon	Over folikülleri, corpus luteum, testis	Projesteron ve testosteron
FSH	Over folikülleri	Estrojen sentezi ve salıverilmesi
	Testis	Spermatojenez
TSH	Tiroid	Tiroksin ve triiyodotironin sentezi ve salıverilmesi
MSH	Kurbağa sırt derisi	Melanositlerin yayılması
Vazopresin	Böbrek toplayıcı kanalları (V_1 reseptörler üzerinden)[1]	Suya geçirgenliğin artması
Glukagon	Karaciğer	Glikojenoliz, glukoneojenez, enzim indüksiyonu ve ketojenez
	Yağ dokusu	Lipoliz[2]
	Pankreas (beta–hücresi)	İnsulin salıverilmesi[2]
	Myokard	İnotrop etki[2]
Paratiroid hormonu	Böbrek proksimal tubulusu	Fosfat itrahı
	Kemik (osteoklastlar)	Ca^{2+} rezorpsiyonu
Adrenalin ve noradrenalin (β–etki)	Karaciğer	Glikojenoliz, glukoneojenez
	İskelet kası	Glikojenoliz
	Myokard	İnotrop etki
	Yağ dokusu	Lipoliz
	Uterus düz kası	Uterusun gevşemesi
SİKLİK AMP DÜZEYİNİ AZALTANLAR (AS'yi inhibe edenler)		
İnsülin	Karaciğer	Glikojenolizde azalma
Adrenalin ve noradre–nalin (α_2–etki)	Yağ hücresi	Lipolizde azalma
	Pankreas	İnsülin salıverilmesinde azalma
	Trombositler	Agregasyon

1. V1 reseptörler üzerinden oluşan vazopresin etkilerine (karaciğerde glikojenolizi artırması gibi) sAMP aracılık etmez. 2. Bu etkiler farmakolojik dozda glukagon verildiğinde oluşur.

tive olur; ancak bir kısmı fosforile olarak inozitol 1,3,4,5–tetrakisfosfat'a ($İP_4$'e) dönüştürülür. Bu son madde de ikinci ulak görevi yapar; sitoplazma membranındaki Ca^{2+} kanallarını açarak hücreye Ca^{2+} girişini artırır ve böylece depolardan kaybolanı telafiye çalışır. **DAG,** sitoplazmada **Ca^{2+} 'a–bağımlı olan protein kinaz C**'nin (PKC'nin) **çeşitli izoformlarını** (alfa, beta, gama, delta vd. gibi) aktive eder. Alfa izoformu bütün dokularda bulunan evrensel tiptir; gama izoformu sadece beyin ve omurilikte bulunur. PKC membrandaki ve sitoplazmadaki çeşitli efektör molekülleri fosforile ederek onların etkinliğini düzenledikten başka, sitoplazmada inaktif şekilde bulunan **nükleer faktör– κB** (NF–kappa B)'yi fosforile ederek onu aktif şekle dönüştürür ve çekirdeğe translokasyonunu tetikler. NF–KB, gen kontrolunun pleiotropik bir düzenleyicisidir. Böylece PKC hücrede **özgül genlerin transkripsiyonunu stimüle edebilir.**

$PİP_2$'nin hidrolizini artıran agonistlerin çoğu **fosfatidilkolin (PC)**'nin hidrolizini de artırırlar; bu olay $PİP_2$'nin hidrolizine kıyasla çok daha fazla DAG oluşmasına yol açar. PC, fosfolipaz D'nin aktivasyonu ile hidroliz edilir; bunun sonucu fosfatidik asid (PA) oluşur. O da PA fosfohidrolaz enzimi tarafından DAG'ye dönüştürülür.

e) Guanilil siklazın aktivasyonu: Guanilil (guanilat) siklaz hem hücre membranında (partiküllü) ve hem de sitoplazmada (çözünür/solübl GS) bulunan hem'li bir enzimdir. Bu enzim adenilil siklaz ile belirgin aminoasid ardışımı homolojisi gösterir. Sitoplazmik şekli Ca^{2+} tarafından aktive edilir. Atrial natriüretik hormonun (atriopeptin'in) hedef hücre membranındaki partiküllü guanilat siklazı aktive ettiği bulunmuştur; adı geçen hormonun vazodilatör etkisi ve renin ve aldosteron salgılanması üzerinde inhibitör etkisi guanilat siklaz–sGMP sistemi aracılığı ile oluşur. Bu enzime guanilil siklaz da denilir.

f) "Ekstraselüler sinyalle–düzenlenen kinaz–yolağı"nın (ERK, extracellular signal –regulated kinase) aktivasyonu:

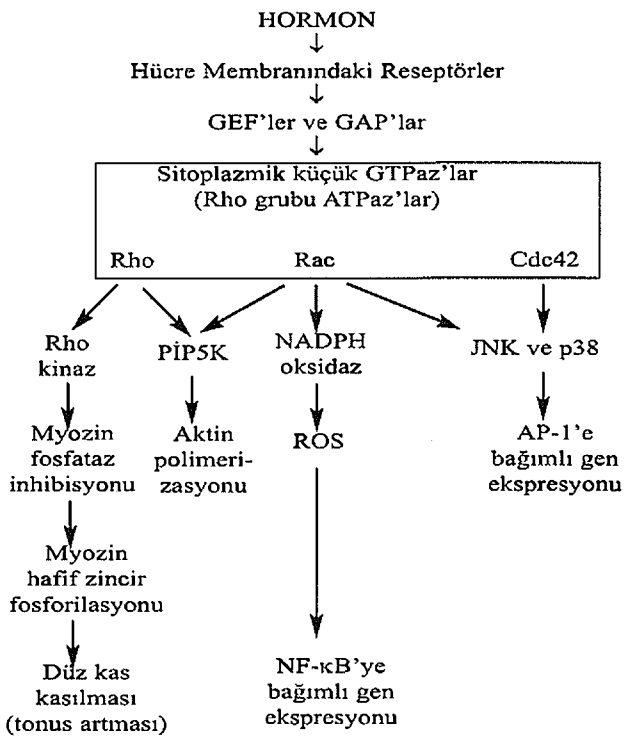
Yukarıdaki transdükleme mekanizmalarının çoğu, yukarıda açıklandığı gibi, hedef hücre içinde çeşitli kinaz yolaklarını aktive ederler.

Bu yolaklardan, diğerlerinde olmayan özellik gösteren ve "ERK" yolağı diye adlandırılan yolak: (i) intraselüler bir G proteini türü olan ve GTPaz etkinliği gösteren **Ras proteinleri** ve (ii) intraselüler bir serin/treonin kinaz olan **Raf proteini** tarafından tetiklenir. Ras ve Raf proteinlerinin genleri aslında **protoonkogen niteliğinde**dir. Bu genlerin mutant formları çeşitli normal hücrelerin kanser hücresine dönüşmesine yol açabilir (bkz. 36. Konu).

EGF, İGF–1, FGF, PDGF gibi **büyüme faktörlerinin** reseptörlerinin, bu peptid faktörler tarafından aktivasyonu, Raf'ın fosforile edilerek aktivasyonuna neden olur. Raf ayrıca, Ras proteinleri ve **protein kinaz C–α** izoformu tarafından da aktive edilebilir. sAMP'ye bağımlı protein kinaz A ise, Raf'ı inhibe eder. Raf, **MEK'i (MAP kinaz kinaz'ı), o da MAPK**'yi (mitojenle aktive edilen protein kinazı) fosforilasyon suretiyle aktive eder. Bu şekilde aktive edilen **mitojenle aktive edilen proteinler (MAP proteinleri)** arasında MAPKAPK–2 (MAP kinase–activated protein kinase 2), p90rsk (p90 ribosomal S6 protein kinase 2) ve diğer **distal protein kinazlar** bulunur. Sözkonusu yolak (kaskad) aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Ras → Raf → MEK → MAPK → Distal kinazlar → Genomik etki

Distal kinazlar, çekirdekte özgül genlerin transkripsiyonunu ve /veya ribozomlarda özgül mRNA'ların translasyonunu stimüle ederler. MAPK'nın bazı yapısal proteinleri (lamininler gibi) veya bazı transkripsiyon faktörlerini direkt olarak aktive etmesi de mümkündür. Sonuçta hormonlar ve diğer endojen etkin maddeler tarafından hedef hücrelerde **proliferasyon, farklılaşma, hipertrofi, morfolojik değişmeler, apoptozla hücre ölümünün engellenmesi,** glikojen ve ufak "ısı şoku proteinleri"nin sentezinin artırılması ve enerji metabolizmasının integre edilmesi gibi olaylar meydana getirilir.

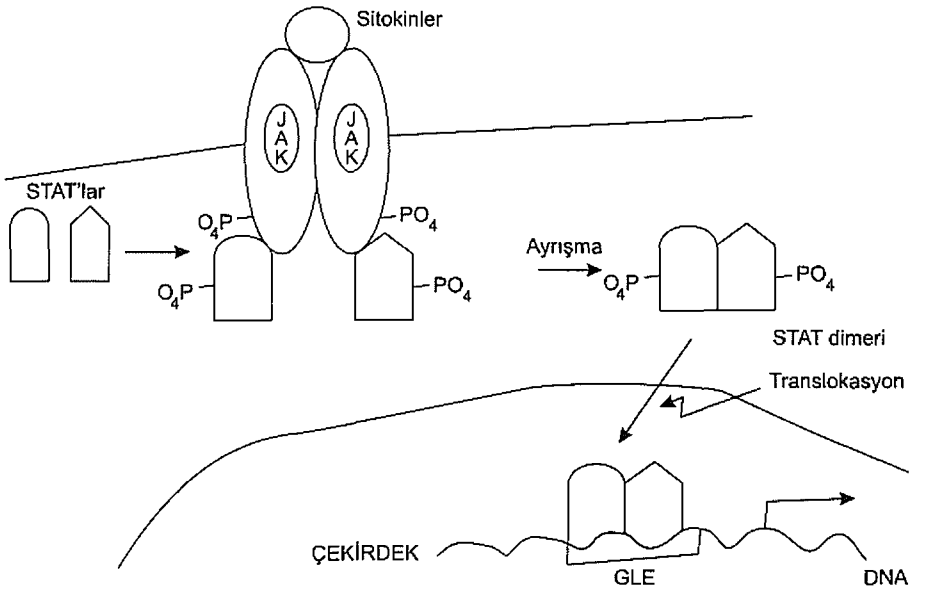


Şekil 76.9. Hücre membranındaki reseptörler üzerinden sitoplazmik küçük GTPazlar (Rho GTPaz'lar) olan Rho, Rac ve Cdc42 enzimleri aracılığı ile aktive edilen yolaklar ve meydana gelen genomik ve genomik-olmayan etkiler. Özel kısaltmalar için metne bakınız. Ayrıca PİP5K: fosfatidilinozitol-4-fosfat 5-kinaz; JNK: Jun N-terminal kinaz; ROS: reaktif oksijen radikalleri (bak. 53. Konu) (Schwartz, 2004'ten yararlanılarak hazırlanmıştır).

g) Hücre membranındaki reseptörler üzerinden sitoplazmik küçük GTPaz'lar (Rho GTPaz'ları) ile ilişkili yolakların aktivasyonu: Hedef hücrelerin sitoplazma membranındaki heptahelikal veya tirozin kinaz tipi reseptörler ve daha birçok membran sinyal duyargalarının (immünoglobülin süperfamilyası reseptörleri, integrinler ve olasılıkla mekanik stres reseptörleri gibi) hormon, lokal hormon, nöromediyatör ve diğer endojen etkin maddeler tarafından aktivasyonu, sitoplazmik faktörler olan GEF'ler (guanine-nucleotide-exchange factors/guanin-nükleotid-değiştokuş faktörleri) ve GAP'lar (GTPase-activating proteins/GTPazı aktive eden proteinler) aracılığı ile bir dizi sitoplazmik küçük GTPaz türünü (Rho GTPaz familyası üyelerini) aktive eder. Bunların başlıcaları Rho, Rac ve Cdc42 adlı GTPaz'lardır. Bunların aktivasyonu, Rho kinaz yolağı ve diğer birçok efektör yolak üzerinden genomik ve non-genomik etkiler oluşturur ve bunlarla çok sayıda hücre işlevini düzenler. Bu yolaklardan sadece bazıları Şekil 76.9'da gösterilmiştir.

h) Sitokin reseptörleri ailesindeki reseptörler üzerinden sinal transdüklenmesi: Sitokin reseptörleri reseptör tirozin kinazlarına benzerler; ancak tirozin kinaz reseptörü içsel (intrinsik) bir bölümü değildir. Reseptörün yanında onunla ilişkili tirozin kinaz molekülleri vardır. Ligand reseptörü aktive edince, reseptör de yanındaki tirozin kinaz enzimi molekülünü aktive eder. Sitokin kinaz familyası reseptörlerine bağlanan 25'ten fazla doğal ligand vardır. Bunlardan üçü hormondur (büyüme hormonu, prolaktin ve iştahı baskılayan ve enerji tüketimini simule eden leptin). Sitokin reseptörlerinin diğer ligandları arasında eritropoietin, birçok interlökin türü ve alfa, beta ve gama interlökin bulunur. Bu reseptörlerle ilişkili genetik bozukluklara bağlı çeşitli hastalıklar tanımlanmıştır. Bunlardan biri büyüme hormonu reseptöründe otozomal resesif mutasyonlarla ilişkili olan Laron cüceliği ve leptin reseptöründe otozomal resesif mutasyonlarla ilişkili olan patolojik ("morbid") bezitedir.

Sitokin reseptörlerinden bazıları tek bir reseptör altbiriminin dimerinden ve çoğu tek bir reseptör altbiriminin 2-6 monomerden oluşan polimerik şeklinden oluşur. Bir altbirim birçok sitokin reseptörünün bileşimine girebilir. Sitokin reseptörleri familyasındaki reseptörler tirozin kinazlarla ilişkili reseptörlerdir, kendileri içsel tirozin kinaz etkinliği göstermezler. İlişkili oldukları kinazların bir bölümü JAK familyasına ait tirozin kinazlardır. Bunların dört türü tanımlanmıştır (JAK1, JAK2, JAK3 VE TYK2). GH reseptörü). Bazı reseptörler JAK çeşidi ve bazıları ise birçok JAK çeşidi ile çalışır. Örneğin GH reseptörü 2 JAK2 ile ilişkilidir, interlökin-2 reseptörü birer JAK1 ve JAK3 ile ilişkilidir. İnterferon gama reseptörü ise dört JAK ile ilişkilidir (2 JAK1 ve 2 JAK2). Reseptörün



Şekil 76.10. Sitokin reseptörleriyle ilişkili tirozin kinazlar üzerinden sitokin sinyalinin transdüklenmesi ve gen trankripsiyonuna yansıması. Açıklamalar için metne bkz. (Spieel ve diğ., 2011'den yararlanılarak çizilmiştir).

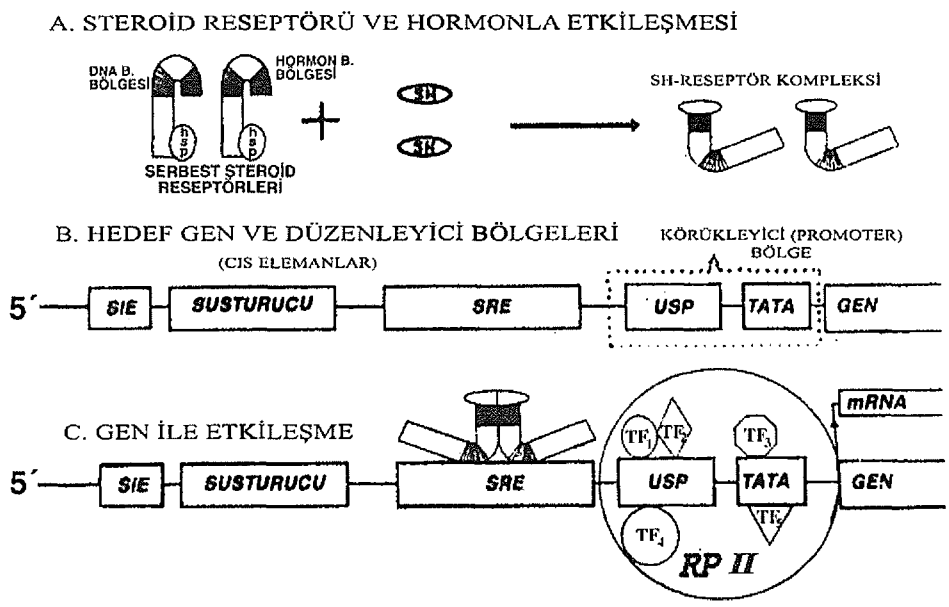
ligandla aktivasyon, reseptörlerde dimerizasyon veya genel bir deyimle oligomerizasyona ve ilişkili oldukları JAK moleküllerinin aktivasyonuna neden olur. Aktive edilen JAK hem kendini hem de yanında bulunan diğer JAK'ları tirozin rezidüleri üzerinden fosforile eder. Aktive edilmiş sitokin reseptörü-JAK kompleksleri hücre membranında sitokinlerin oluşturduğu sinyali, bir sinyalleme kaskadı üzerinden hücre çekirdeğine aktarır (transdükler). Bu kaskadda rol alan proteinlere örnek, Ras-MAP kinaz yolağının akitvasyonuna aracılık eden İRS (insülin reseptör substratı) proteinleri ve adaptör proteinler olan Shc ve Grb-2 proteinleridir. Sitakinlerin oluşturduğu başlangıçtaki sinyalin transdüklenmesinde yukarıda sayılan protinlerle birlikte çalışan önemli bir sinyalleme proteinleri familyası STAT proteinlerini içerir (STAT adı, transkripsiyonla ilgili sinyal transdükleyiciler ve aktivatörler/"signal transdtucers and activators of transcription" deyiminden türetilmiştir). STAT'lar latent sitopmazmik transkripsiyon faktörleridir, moleküllerindeki SH2 alanları ile, aktive edilmiş reseptör-JAK kompleksleri üzerindeki fosforile edilmiş bir veya birkaç tirozin rezidüsüne bağlanırlar. Bu bağlanma STAT'ların kendilerinin fosforilasyonuna neden olur. Bu olaydan sonra STAT'lar reseptör JAK komplekslerinden ayrışırlar ve diğer JAK proteinleri ile homodimerler veya heterodimerler oluşturduktan sonra hücre çekirdeğine geçerler (translokasyon) ve orada sitokinlere yanıt veren ("cytokine-respensive") genlerin körükleyici ("promoter") bölgesindeki özel bağlanma yerlerine/elemanlarına (GLE, gamma-activated sequence-like elements, gama-aktive edilmiş ardışımsı elemanlar) bağlanarak transkripsiyonla ilgili işlevlerine başlarlar. STAT'ların transkripsiyon üzerindeki etki güçleri, çekirdeğe ulaşan reseptör-JAK kompleksinde kaç tane JAK bağlanma yeri bulunduğuna, bunlardan kaç tanesine belirli JAK'ların bağlandığına (heterodimer oluşturduğuna) ve diğer proteinlerin belirli STAT'la bağlanma durumuna bağlıdır. STAT'ların sitokinlere veya hormonlara verilen yanıtlardaki önemi, STAT'lardaki mutasyonlar sonucu yanıt değişmesine bakarak kestirilmiştir. Örneğin STA5b'nin büyüme hormonuna verilen yanıttaki önemi, bu STAT'ın genindeki nokta mutasyonlarmın ağır büyüme bozukluğu yaptığının gözlenmesi ile anlaşılmıştır (Spiegel ve diğ., 2011).

B) Steroid hormon reseptörleri ve post–reseptör olaylar

Lipidde–çözünür hormonlardan steroidlerin ve 1,25–$(OH)_2$ D vitamininin reseptörleri hedef hücrelerin sitoplazma membranı üzerinde değil, fakat genellikle nukleusu içindedir. Lipidde–çözünür hormonlar, suda–çözünür hormonlardan farklı olarak hücre membranını pasif difüzyonla kolayca geçebilirler ve sitoplazma içine, oradan da nukleus içine girebilirler. Her bir steroid hormon türü veya D vitamini için ayrı bir reseptör türü vardır; böylece **6 türlü steroid hormon reseptörü** ayırt edilir; bunlar glukokortikoid (kortizol), mineralokortikoid (aldosteron), estrojen, projesteron, testosteron ve D vitamini reseptörleridir. Bunların alt–tipleri tanımlanmaya başlanılmıştır.

Yakın zamana kadar steroid hormon reseptörlerinin esas olarak sitoplazma içinde bulundukları ve hormon molekülü ile kenetlenip aktive edildikten sonra nukleus içine geçtikleri (translokasyona uğradıkları) kabul edilirdi. Bunun tamamiyle doğru olmadığı, hedef hücrelerdeki serbest steroid reseptörlerinin de nukleusta bulundukları, steroid reseptörlerine özgül monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan immünositokimyasal incelemelerde bazı steroid hormon reseptörleri için gösterilmiştir. Serbest (hormon molekülü ile aktive edilmemiş) steroid reseptörleri, nukleustaki bağlanma yerlerine gevşek şekilde bağlanmış durumdadırlar; eskiden homojenizasyon yöntemiyle yapılan ve reseptörün yerini saptamaya yönelik incelemelerde, serbest reseptörlerin, bu özellik nedeniyle sitosolik (çözünür) fraksiyona geçmesi sözkonusu yanılmaya neden olmuştur. Hormon (agonist) molekülü tarafından işgal edilen reseptörlerin, nukleustaki bağlanma yerine afinitesi yükselir ve homojenizasyon sırasında çözünür fraksiyonda değil çekirdek kırıntılarında kalırlar. Bir seko–steroid olan

Şekil 76.11. A. Steroid hormon reseptörlerinin, üzerindeki bölgelerin, ısı şoku proteinleri (hsp) ile ilişkisinin şematik gösterilişi ve reseptörlerin steroid hormon (SH) ile etkileşmesi. DNA B: DNA'ya bağlanan bölge. Hormon B: Hormon bağlayan bölge. **B.** Steroid hormon geni ve onun düzenleyici bölgesindeki fonksiyonel önemi olan DNA segmentlerinin (**cis–etkiyen elemanların veya kısımların**) şematik gösterilişi. SİE: steroidden bağımsız artırıcı (steroid–independent enhancer). SRE: steroid yanıt elemanı (steroid responsive element). USP: yukarı veya distal körükleyici (upstream promoter). TATA: TATA kutusu. **C .** Dimerik steroid hormon–reseptör kompleksinin, steroid hormon geni ve düzenleyici bölgesi ile etkileşmesi ve RNA polimeraz II (RP II) aracılığı ile mRNA sentezi. RP II'nin aktive edilmesi için USP ve TATA kutusuna trankripsiyon faktörlerinin (TF'lerin) bağlanması da gerekir. Çok sayıda TF türü vardır ve TF'lere konuyu basitleştirmek için *fiktif* numaralar verilmiştir. Ardışıma özgül olarak çeşitli DNA kısımlarına bağlanan reseptörlere, TF'lere ve RP II gibi proteinlere **trans–etkiyen faktörler** adı verilir.



1,25–dihidroksi D vitamini reseptörleri ile tiroid hormonu reseptörleri de kısmen nukleusta yerleşmişlerdir.

Rekombinant DNA teknolojisi ile glukokortikoid, estrojen ve projesteron reseptörlerinin primer peptid yapısı aydınlatılmıştır. Çeşitli steroid hormon türlerinin reseptör molekülleri, **aynı genel yapı kalıbını gösteren fosfoproteinlerdir.** Steroid hormonların reseptör proteinlerinin molekül ağırlığı 80–100 kilodalton kadardır. Her bir molekül, bir steroid hormon molekülü bağlar. Serbest reseptör molekülleri monomerik durumdadır. Steroid hormonla birleşmiş reseptörler veya DNA üzerindeki özel bağlanma yerine bağlanmış reseptörler ikişer ikişer birbiriyle birleşir ve **dimerik duruma geçerler.** Serbest durumdaki reseptör molekülleri çeşitli **ısı şoku proteinleri** (hsp 90, hsp 70 ve hsp 59 gibi) ile birleşmiş durumdadır. Ayrıca reseptörün bazı yerlerde 59 kDa immunofilin ile ve çeşitli diğer inhibitör proteinlerle bağlanabildiğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Hsp'lerle bağlanmanın, reseptör molekülünün sitoplazmadan çekirdeğe kaçmasını önlediği ve onu agoniste karşı yeterli afinite sağlayan bir konformasyonda tuttuğuna inanılmaktadır. Steroid hormon molekülü (ligand), reseptöre bağlandığında ısı şoku proteinleri reseptör molekülünden kopup ayrılırlar.

Çeşitli steroid hormon reseptörlerinin molekülünde (Şekil 76.11), **fonksiyonel önemi olan üç bölge (domain)** ayırt edilir: (i) **Hormon (ligand)–bağlayan bölge:** Reseptör proteininin C ucuna yakındır ve reseptör türüne özgüldür, yapısı reseptör türüne göre farklılık gösterir. Bazı reseptörlerle birlikte bulunan ısı şoku proteinleri ve diğer aksesuvar proteinler bu bölgenin yakınına bağlanır. Bu bölgenin içinde yer alan AF2 bölgesi ligandın reseptörü aktive etmesinde rol oynar. (ii) **DNA'ya bağlanan bölge:** Reseptör molekülünün orta kısmına rastlayan bu bölgede, peptid zinciri, 4 sistein rezidüsüne bağlanmış birer Zn^{2+} iyonu ile stabilize edilen **iki "çinko parmağı"** oluşturacak şekilde kıvrım (kangal) meydana getirir. Bu kısım, gen üzerinde yerleşmiş olan ve reseptör tarafından düzenlenmeye elverişli olan, ayrıca reseptör dimerizasyonunu kolaylaştıran **hormon yanıt elementi** adı verilen DNA bölgesine bağlanır. (iii) **RNA polimeraz II'yi aktive eden aktivasyon bölgesi:** Molekülün N–ucuna rastlayan bu bölge (tau1 bölgesi), reseptör proteini DNA'ya bağlandıktan sonra çeşitli transkripsiyon faktörlerini bağlar, hedef genin "transkripsiyonel trans–aktivasyonunu" ve bu arada RNA polimeraz II enzimini aktive ederek onun gene bağlanmasını sağlar.

DNA'ya bağlanan bölge, reseptör molekülünün C ucu tarafındaki yarısında yer alan, fakat bu uçtan uzak olan 66–68 amino asidlik peptid segmentinden oluşur. Bu bölge, reseptörün ilişkili olduğu genin yukarı (5') tarafındaki **steroid yanıt elemanı (SYE/SRE, steroid responsive element)** adı verilen ve 15 baz çiftinden oluşan kısa bir baz ardışımma yüksek afinite gösterir. Bu özelliği nedeniyle reseptör; insan genomundaki yaklaşık 3 milyar baz çifti arasında sadece bu kısa baz çifti segmentine bağlanır. Bir gen ile ilişkili birden fazla SRE segmenti bulunabilir. Her bir SRE, yanyana **iki yarım–bölge**den oluşur ve her bir yarım bölge bir reseptör molekülü bağlayarak onların stabil dimer halinde birbirine bağlı kalmasını sağlar. Reseptör molekülünün üçüncü bölgesi olan aktivasyon bölgesi reseptör molekülü DNA'ya bağlandıktan sonra, genin **proksimal körükleyici** (promoter) bölgesine bağlanmış olan **RNA polimeraz II enzimini** aktive eder. Bu bölge reseptör molekülünün C ucuna yakın olabileceği gibi, öbür ucuna (N ucuna) da yakın olabilir.

Farklı steroid reseptörlerinin hormon–bağlayan ve DNA'ya–bağlanan bölgelerinin amino asid ardışımları ileri derecede ardışım homolojisi gösterir. DNA'ya bağlanan

TABLO 76.5
Hedef hücrelerde protein sentezini artıran hormonlar

Hormon	Doku	Etki	Stimüle edilen basamak	
			Transkripsiyon	Çeviri
Estrojenler	Uterus	Büyüme	+	
	Ovidukt (kuşlarda)	Ovalbumin Sentezi	+	
Testosteron	Vesicula seminalis, prostat, böbrekler	Büyüme	+	+
Projesteron	Ovidukt	Ovalbumin sentezi	+	
Kortizol	Karaciğer	Çeşitli enzimlerin indüksiyonu, glukoneojenez	+	
Büyüme hormon	Çeşitli organ ve dokular	Büyüme	+	+
Tiroksin	Bütün dokular	Oksidasyonun hızlanması, büyüme	+	
Eritropoietin	Kemik iliği	Hemoglobin sentezi	+	

bölgedeki iki çinko parmağı, DNA sarmalı içine sokulup yapışma yeteneğine sahiptir. Glukokortikoid, estrojen ve projesteron reseptörlerinin C ucu bölgesi, onkojenik kuş eritroblastozis virusunun **v–erb–A proteini** ile ileri derecede ardışım homolojisi gösterir. v–erb–A proteini kendi başına onkojen değildir; fakat epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörünün tirozin kinaz alanına çok benzeyen ve onkojenik potansiyeli olan diğer bir viral protein'in (**v–erb–B proteininin**) bu potansiyelini artırır. Bu yapı benzerliği ile viral genlerin estrojen reseptörü–pozitif meme tümörlerini stimüle etmeleri arasında bir ilişki olabilir. Diğer bir ilginç gözlem v–erb–A'nın nonviral (hücresel) eşdeğeri olan **c–erb–A**'nın transkripsiyonu sonucu tiroid hormon reseptörüne benzeyen bir protein oluşmasıdır. Bu durum steroid hormon sentezini düzenleyen genlerle onkojenik genler arasındaki ve steroid hormon reseptörleri ile belirli onkojenik genlerin protein ürünleri arasındaki fonksiyonel yakınlığı teyid eder.

Hormonlar tarafından aktive edilip çekirdeğe gelen reseptör moleküllerinin kendine özgü **geni etkilemesi;** genin düzenleyici bölgesindeki **cis–etkiyen** (cis–acting) **elemanlar** (DNA kısımları) ile ardışıma özgül (sequence–specific) olarak **DNA'ya bağlanan proteinler, diğer adıyla trans–etkiyen** (trans–acting) **faktörler** arasındaki etkileşmeyi başlatmak suretiyle olur. Bu DNA elemanlarının ve faktörlerin adları ve işlevleri aşağıda belirtilmiştir.

Steroid hormonların hedef hücrelerdeki **primer etkisi,** kendilerine özgü strüktürel genleri aktive ederek onların mRNA traskripsiyonu yapmasını başlatmak ve hızlandırmaktır. Bunun için önce, "steroid hormon–reseptör proteini kompleksi"nin, genin yukarı (5', "upstream") tarafındaki **artırıcı** (enhancer) ve **körükleyici** (promoter) **DNA kısımlarını** veya segmentlerini etkilemesi gerekir (Şekil 76.10B). Körükleyici kısımlar gen ile artırıcı kısımlar arasında yer alırlar; dolayısıyla, gene daha yakındırlar. Artırıcı kısımlar kısa (yaklaşık 15 baz çifti uzunluğunda) segmentlerden ibarettir. "Steroid hormonla düzenlenebilir" ve "steroid hormondan bağımsız" diye adlandırılan **iki türlü artırıcı vardır. Steroid hormonla düzenlenebilir artırıcı segmentler,** yukarıda sözü edilen **steroid hormon yanıt elemanları (SYE)** denilen DNA kısımlarıdır yani hormonla aktive edilmiş reseptör moleküllerinin DNA'ya bağlanma yerleridir. Bir genle ilişkili SYE/SRE'ler birden fazla kopyalar halindedir ve bunların aralarına steroid hormondan farklı artırıcı faktörler tarafından aktive edilen **"steroid hormondan bağımsız" artırıcı kısımlar** girmiş olabilir. İn vitro deneylerde hormon–reseptör kompleksi bir SYE'ye bağlandığında, transkripsiyon 4 kez arttığı halde aynı bölgedeki 2 SYE'ye bağlandığında, **pozitif kooperativite** nedeniyle 30 kez arttığı bulunmuştur. Bazı genlerin düzenleyici bölgelerinde artırıcı kısımlar yanında **susturucu (silencer) kısımlar** da olabilir; bunlar aktive edilmişse trankripsiyon baskılanır (represyon) veya durur. **Körükleyici,** iki ana kısımdan oluşur. Bunlardan biri, genin transkripsiyon başlatan noktasından, 5' yönünde yaklaşık 30 baz çifti kadar uzaktaki **proksimal körükleyici**dir ve bu kısım adenin–timinden (AT'den) zengin 7 baz çiftlik **TATA kutusu** (TATA box) denilen baz ardışımından ibarettir. İkincisi, genden yaklaşık 80 baz çifti uzaktaki **yukarı veya distal körükleyici** (USP, upstream promoter) denilen DNA segmentidir. Proksimal ve distal körükleyici segmentler RNA polimeraz II ve transkripsiyon faktörlerinin kendilerine bağlanmasını körükler ve genin transkripsiyonunu başlatırlar. Körüklenmenin olabilmesi için; **körükleyici segmentlerin, hormon–reseptör** kompleksi ile bağlanıp aktive edilen **artırıcı kısımlar (SYE'ler)** ve/veya steroid hormondan bağımsız **diğer artırıcı kısımlar** tarafından aktive edilmeleri ve stabilize edilmeleri gerekir. Transkripsiyonun tetiklenmesi için körükleyici segmentlere çeşitli transkripsiyon faktörlerinin (trans–etkiyen faktörlerin) bağlanması da gerekir. Bu faktörler Şekil 76.11C'de gösterilmiştir.

Steroid hormonlar tarafından aktive edilen belirli bir kromozomun belirli bir geni bütün hücre tiplerinde bulunduğu halde, bu hormonlar bu genlerden sadece belirli hücre tiplerinde bulunanların transkripsiyonunu stimüle edebilirler. Bunun nedeni çeşitli hücre türlerinin farklılaşması sırasında, aynı genin bazı hücre tiplerinde kromozomun **histon proteininden oluşan kılıfı** içinde iyice sarılarak kapatılmasıdır. Bu durumda steroid molekülü–hormon reseptörü kompleksi bu kılıf içine sokulamadığından o geni etkileyemez. Hedef hücrelerinde ise genler kromozomun

yüzeyine yakındır veya özel deyimiyle "DNAaz I'e duyarlı bölgelerde" bulunurlar.

Tiroid hormonları da, hücre çekirdeğini esas itibariyle steroid hormonların yaptığına benzer bir şekilde etkileyerek hedef hücrelerdeki çeşitli etkileri yaparlar. Çekirdekteki tiroid hormon reseptörlerinin kromatin ve DNA ile etkileşmeleri, yukarıda steroid reseptörleri için belirtilen etkileşmelere benzer. Tiroid hormon reseptörlerinin T_3'e afinitesi, T_4'e karşı olandan daha yüksektir. Tiroid hormon reseptörlerinin bir bölümü mitokondrilerde yerleşmiştir; bunlar tiroid hormonlarının oksijen tüketimi üzerindeki belirli bazı etkilerine aracılık edebilirler.

Hedef hücreler steroid hormon ile temasa geldikten sonra, hormonun etkilediği genler tarafından kodlanan mRNA'ların hücredeki sayısı birkaç dakika içinde artmaya başlar. Tavukların yumurta kanalındaki (ovidukt'taki) ovalbumin sentez eden hücrelerde yapılan incelemeler, estrojen verilmeden önce hücre içindeki ovalbumin kodlayan mRNA'ların sayısının 5'ten az olduğu halde, estrojen verilmesini izleyen 4 saat içinde bu sayının 2000'in üstüne çıktığı göstermiştir. Halbuki peptid hormonların ve katekolaminlerin hedef hücrelerdeki son etkileri hemen oluşur ve dakikalarla ölçülen bir sürede maksimuma çıkar.

Transkripsiyon veya ribozom (çeviri) düzeyindeki etkileri ile hedef dokularda protein sentezini artıran hormonlardan bazıları Tablo 76.5'te gösterilmiştir.

Protein sentezi üzerindeki hormon etkisinin çekirdek düzeyinde mi, yoksa doğrudan doğruya ribozomlar düzeyinde mi olduğu daktinomisin ve puromisin adlı test maddelerini kullanmak suretiyle ortaya konabilir. Daktinomisin transkripsiyon olayını bozan bir antibiyotiktir. Bu maddenin ortamda bulunması, hormonun protein sentezi üzerindeki artırıcı etkisini inhibe ediyorsa, etkinin çekirdekte transkripsiyon olayı üzerinde olduğu sonucuna varılır. Etki daktinomisin ile inhibe edilmiyor, fakat puromisin ile inhibe ediliyorsa, bu durum, hormonun yaptığı sentez artmasının ribozom düzeyinde olduğunu gösterir.

2. RESEPTÖRLERİN DAĞILIMI

Hormon reseptörünün hücreler arasında dağılımı o hormonun vücuttaki **etkisinin yaygınlık derecesi**ni belirler. Belirli bir hormonun reseptörleri genellikle kısıtlı sayıda hücre türünde bulunur. Fakat tiroid hormonlarının ve glukokortikoidlerin reseptörleri hemen hemen bütün hücre türlerinde yerleşmişlerdir; böylece bu hormonlar vücutta yaygın olarak etki oluştururlar.

Bazı hormonların etkilediği hücre türünün eskiden daha kısıtlı sayıda olduğuna inanılırdı; son zamanlarda yapılan incelemeler, birçok hormonun eskiden bilinen hücre türlerinden daha fazla türdeki hücrelerde reseptörünün ve dolayısıyla etkinliğinin bulunduğunu ortaya koymuştur.

Örneğin eskiden glukagonun sadece karaciğer hücresini etkilediği ve glikojen yıkımını artırdığı sanılırdı, şimdi bu hormonun yağ hücrelerinde lipolizi ve pankreas beta-hücrelerinde insülin salıverilmesini inhibe ettiği ve ayrıca karaciğer hücresinde ilave etkilerinin bulunduğu (amino asid uptake'ini artırma gibi) saptanmıştır.

Benzer şekilde eskiden TSH'nin tiroidde sadece asiner hücreleri etkilediğine inanılırdı; bugün TSH reseptörlerinin tiroidin stromasındeki damar ve bağ dokusu hücrelerinde de bulunduğuna ilişkin kanıtlar elde edilmiş ve bu hücreler üzerindeki belirgin etkileri ortaya konulmuştur. İnsülin ve ACTH için de benzer durumlar sözkonusudur.

3. RESEPTÖRLERİN İKİNCİL FONKSİYONLARI

Reseptörlerin hormon etkisinin oluşmasındaki temel fonksiyonlarına ilave olarak ikincil bazı fonksiyonları da vardır:

(i) Hücre yüzeyindeki reseptörler **hormon rezervuarı** görevi yapabilirler ve kandaki hormon düzeyi düşünce hormonu salıvererek kandaki hormon düzeyini artırabilirler. Peptid hormonların plazma proteinlerine bağlanmamaları nedeniyle plazmada rezervuarları bulunmadığı için; sözkonusu olay, onların kan düzeyinin düzenlenmesi yönünden özel önem kazanır.

(ii) Reseptöre yapışan **hormonun parçalanması** kolaylaşabilir. Şöyle ki reseptör–hormon kompleksi sitoplazma içine girer, bu olaya **internalizasyon** denilir. Hücre içide hormon lizozomal enzimler tarafından parçalanır. Bu olay bazı hormonların inaktivasyonunda önemli bir mekanizmayı oluşturur; örneğin insülin'in %70 oranında bu şekilde yıkıldığı saptanmıştır. Glikoprotein yapısındaki hormonlar, zincirin bir ucundaki sialik asid rezidüsünü kaybettikten sonra, kendi reseptörlerine daha fazla bağlanırlar ve internalizasyonları artar; sonuçta hücre içinde inaktive edilirler. Desialo türevi'nin karaciğer hücrelerine girişi de kolaylaşır.

4. ÇAPRAZ–REAKSİYONLAR

Hormonlar kendilerine özgü reseptörlere karşı olduğu kadar yüksek olmamakla beraber, diğer hormonların reseptörlerine de afinite gösterirler ve onları da aktive edebilirler. Bu olay hormon salgılanmasının aşırı derecede olduğu hipersekresyon hallerinde görülür ve **özgüllük (spesifisite) taşması (spillover) veya çapraz–reaksiyon** diye adlandırılır. Taşma olayında genellikle bir hormon, yapıca kendisine benzeyen diğer bir hormonun reseptörünü etkiler. Bu olay hormonlar veya hormonomimetik maddeler ilaç olarak yüksek dozda verildiklerinde de ortaya çıkar. Sözkonusu olayın başlıca örnekleri şunlardır:

(i) **Diyabetli gebeler**in fötuslarında insülin'in aşırı salgılanması nedeniyle, bu hormon, "insülin–benzeri büyüme faktörleri" (İGF) reseptörlerini aktive eder; sonuç olarak fötusun iskeleti aşırı gelişir ve ve bebek, vücut ağırlığı artmış olarak ("tosuncuk") doğar.

(ii) **Akromegali**de aşırı derecede salgılanan büyüme hormonu, prolaktin reseptörlerini de aktive eder; galaktore, amenore ve kısırlık oluşur.

(iii) **Addison** hastalığında aşırı derecede salgılanan ACTH, α–MSH reseptörlerini aktive ederek ciltte hiperpigmentasyona neden olur.

(iv) **Glukokortikoidlerin** aşırı derecede salgılandığı durumlarda aldosteron reseptörleri de aktive edilir ve hipertansiyon gelişir.

(v) **Koryokarsinoma** olgularında fazla salgılanan plasental (koryonik) gonadotropin veya bir variyantının tiroidde TSH reseptörlerini aktive ettiği ve bazı hastalarda guvatra ve hipertiroidizme neden olabildiği görülmüştür; ancak ötiroid bir hastada insan koryonik gonadotropin preparatının injeksiyonu tiroidde fazla bir stimülasyona neden olmamıştır; bu iki hormon arasında yakın bir yapı benzerliği vardır.

(vi) Aşırı salgılanan **TSH,** gonadlarda, gonadotropin reseptörlerini aktive edebilir. **Androjenler,** estrojen reseptörlerini aktive edebilirler ve aşırı miktarlarda salgılandıklarında veya uygulandıklarında estrojen–benzeri etkinlik oluşturabilirler.

(vii) Hiperinsülinemik, insüline rezistan diyabetli kadınlarda **hiperandrojenizm** görece sık görülür. Bu durum, yüksek konsantrasyondaki insülin'in overlerdeki, tip I insülin– benzeri büyüme faktörü (İGF I) reseptörlerini aktive ederek orada androjen üretimini stimüle etmesine bağlıdır. Diyabetsiz, şişman kadınlarda da aynı durum ortaya çıkabilir.

5. HORMON SALGILANMASININ AŞIRILIĞI VEYA EKSİKLİĞİ DURUMLARINDA HEDEF HÜCRE RESEPTÖRLERİNDEKİ DEĞİŞMELER

Uzun süren aşırı hormon salgılanması sırasında hedef hücrelerin aşırı aktivasyonu, reseptör mekanizmanın ve bazen post–reseptör olayların **duyarlığının azalmasına** ve **duyarsızlamaya (desensitizasyona)** yol açar. Duyarlık azalmasının başlıca **üç şekilde** olduğu β–adrenoseptörler üzerinde yapılan incelemelerle gösterilmiştir: **(i) Kenetsizlenme:** Agoniste birkaç dakika veya daha uzun bir süre maruz kalma sonucu reseptörün yapısında değişme olur ve G proteini ile kenetlenme yeteneği azalır. Beta–reseptörlerin bu mekanizma ile desensitizasyonunda, reseptör proteininin, **protein kinaz A** ve **β–adrenerik reseptör kinaz** (**β–ARK**) ile fosforile edilmesinin rol oynadığı gösterilmiştir. Protein kinaz A, düşük (nanomolar) konsantrasyondaki agonislere karşı bile desensitizasyon gelişmesini sağladığı halde, β–ARK ancak yüksek konsantrasyondaki agonistlere karşı desensitizasyon gelişmesinde rol oynar. **(ii) Sekestrasyon:** Reseptörlerin agonist molekülleri tarafından aktivasyonu onların membranda birbirleriyle birleşmelerine ve sinyal transdükleme etkinliklerinin azalmasına neden olur. Sekestrasyon, bundan önceki olay gibi, hızlı (birkaç dakika içinde) desensitizasyon oluşmasına yol açar; mekanizması belli değildir; fakat oluşmasında reseptör fosforilasyonunun rol oynamadığı bilinmektedir. Duyarsızlamadaki rölü ikincil önemdedir. Bu şekildeki duyarsızlama **konkanavalin A ile önlenir. (iii) Reseptör sıklığının (sayısının) azalması (downregulation):** Diğer mekanizmalara göre yavaş gelişir (birkaç dakikadan birkaç saate kadar). Oluşmasında reseptörün hücre içine kaydırılması (internalizasyon), reseptör yıkımı ve reseptör sentezinin azaltılması gibi olaylar rol oynar. Bu olaylara protein kinaz A veya diğer bazı kinazlarla reseptörün fosforile edilmesi ve reseptör sentezine aracılık eden mRNA'ların stabilitesinin azaltılması katkıda bulunulabilir. İnternalizasyon olayının başlangıcında membrandaki hormon–reseptör kompleksleri hücre yüzeyindeki **kaplanmış çukurlara** (coated pits) toplanırlar, kaplanma **klatrin** adı verilen bir protein ile olur. Kaplanmış çukurlar, kolayca, **kaplanmış veziküller** haline geçerek sitoplazmaya aktarılırlar. Böylece, hormon reseptörleri hücre yüzeyinden hücre içine çekilmiş olur. Hücre içine giren reseptör molekülleri orada bir süre değişmeden kalabilirler **(kriptik reseptörler)** ve duruma göre membrana geri dönebilirler **(recycling)**; kısmen de lizozomal enzimler tarafından yıkılırlar. İnsülinoma olgularında veya deney hayvanlarına giderek artan dozda insülin injekte edildiğinde, insüline duyarlı hücrelerin insülin reseptörü sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı olay diğer hormonların vücudda aşırı düzeyde bulunması durumunda da gözlenmiştir. Fakat hiperprolaktinemi, prolaktin reseptörlerinde azalma yerine artma yapabilir.

Aşırı konsantrasyonda hormona maruz kalma, reseptörde afinite azalmasına da neden olabilir. Bunun özel bir şekli **negatif kooperativite** sonucu afinite ve duyarlık azalmasıdır. Bu olay insülinle gösterilmiştir; hücredeki insülin reseptörleri insülinle giderek artan bir oranda doyurulduğunda serbest kalan reseptörlerin insüline afinitesi azalır.

Hipotalamustan salgılanan GnRH, aralıklı (pulsatil) şekilde salgılanır ve ön hipofizin gonadotrof hücrelerini intermitent olarak aktive eder. Eğer bu hormon ilaç olarak devamlı i.v. infüzyonla uygulanırsa veya uzun etkili GnRH analogları injekte edilirse, doz yüksek olsa bile gonadotrof hücrelere etki yapamadıktan başka, doğal olarak salgılanan GnRH'nin etkisi de ortadan kaldırılır.

Desensitizasyonun **homolog ve heterolog duyarsızlama** denilen 2 şekli ayırt edilir. Homolog olan şekil tek bir reseptör türüne etki yapan hormona ve o hormonun benzeri agonistlere karşı gelişir (bkz. 10. Konu).

Öte yandan uzun süren hormon eksikliği durumlarında, hedef hücrelerdeki reseptör sayısı genellikle artar **("upregulation").** Böylece hücrenin hormona duyarlığı artırılır. Bu olay bir adaptasyon mekanizması olarak kabul edilebilir. Uzun süren açlıkta olduğu gibi insanda insülin düzeyi uzun süre düşük kaldığında veya deney hayvanlarına streptozotosin verilerek pankreas beta–hücreleri yıkıldığında, hedef hücrelerde insülin reseptörü sayısı artar. Ancak ketoasidoz geliştiğinde reseptör sayısında azalma başlar. Juvenil tip diyabette (tip I diyabette) insülin salgılanması çok azalmıştır; insülin hedef hücrelerindeki insülin reseptörleri sayıca değişmezler veya artarlar.

Hipofizektomi yapıldığında adrenal korteksinde ACTH'ye duyarlık önce artar; fakat sonra azalır ve belirli bir dozdaki ACTH'nin yaptığı steroidojenez düşük bulunur. ACTH tedavisi ile bu durum normale döndürülebilir.

6. HÜCRE RESEPTÖRLERİNİN ENDOKRİN HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Bazı endokrin hastalıklar veya bu hastalıklar sırasında ortaya çıkan belirli patolojik olaylar, hedef hücrelerdeki

hormon reseptörlerinin bozulmasına, yıkılmasına, reseptör yapımının azalmasına veya reseptör proteininin yol açtığı immünolojik bozukluğa bağlıdır. Bunların örnekleri aşağıda belirtilmiştir.

Hormona rezistans: Hormona rezistans klinik bir deyimdir. Bazı durumlarda yukarıda açıklanan desensitizasyon olayına ve bazen de reseptör yapımının genetik bozukluğuna veya anti–reseptör antikorlara ya da G proteini yapımındaki bozukluğa bağlıdır.

Hormona rezistansın en sık görülen ve en etraflı şekilde incelenen bir örneği insülin rezistansıdır. Aşağıdaki durumlarda, hedef hücrelerdeki insülin reseptörlerinin sayısının azalması nedeniyle **insüline rezistans** vardır ve plazma insülin düzeyinin normal veya yüksek olmasına rağmen diyabet veya diyabet–benzeri bir durum gelişir: (i) **Obezite:** Bu durumda insüline karşı orta derecede bir rezistans hali vardır ve glukoza karşı dayanç azalmıştır. Hasta düşük kalorili diyetle kilo kaybederse insülin düzeyi düşer; reseptör sayısı artar ve rezistans geçer. (ii) **Tip II diyabet, akromegali ve aşırı glukokortikoid hormon salgılanması:** Bu durumlarda da insüline karşı orta derecede bir rezistans gelişir. (iii) **Acanthosis nigricans'ın eşlik ettiği nadir bir diyabet türü olan tip A ve tip C insülin rezistansı ve lipoatrofik diyabet:** Bu durumlarda da insülin reseptörlerinin sayısı azalmıştır; insüline karşı ileri derecede rezistans vardır.

Buna karşılık **anoreksia nervosa** olgularında hedef hücrelerde insülin reseptörlerinin sayısında artma vardır ve plazma insülin düzeyi düşüktür. İnjekte edilen insüline karşı aşırı duyarlık vardır.

Herediter androjen rezistansı sendromlarının **testiküler feminizasyon** denilen en ağır tipinde, hedef hücrelerde androjenlerin reseptörleri embriyoner yaşamın başında beri yoktur veya sayıları çok azalmıştır; bazı olgularda sadece reseptör afinitesinde azalma saptanmıştır. Androjen rezistansının iki ana tipinden ikincisi, androjen reseptörü ile ilişkili değildir; bu tip, ürojenital kanaldaki hedef hücrelerde testosteronun daha aktif şekli olan 5–dihidrotestosteron'a dönüşümünü sağlayan 5 α– redüktaz enziminin eksikliğine bağlıdır. **Psödohipoparatiroidizm**'de PTH'nin hedef hücrelerinde PTH reseptörleri azalmış veya stimülatör G proteininin, yapısı bozulmuştur.

Herediter bir hastalık olan **D vitaminine bağımlı raşitizmin tip II şekl**inde 1,25–$(OH)_2$ D vitamini reseptörleri yetersizdir veya postreseptör düzeyde bozukluk vardır; kalsiyum dengesi doğuştan beri bozulmuştur ve D vitamininin yüksek dozları bile yeterince etkili olmazlar. Bu hastalığın tip 1 şeklinde ise D vitamininin doğal şekline rezistans vardır; fakat kalsitriol yani 1,25–$(OH)_2$ D_3 vitamininin fizyolojik dozlarına hasta yanıt verir. Tip I'de reseptör düzeyinde bir bozukluk yoktur, fakat böbrekteki 1 α–hidroksilazın biyosentezi bozulduğundan besinle alınan veya vücutta oluşan prekürsör D vitamini etkin şekli olan 1,25–$(OH)_2$ D vitaminine dönüşemez.

Hormon reseptörlerine karşı (anti–reseptör) antikor gelişmesine bağlı endokrin hastalıklar: Bazı endokrin hastalıklarda, hormon reseptörlerine karşı antikor gelişmesi ve reseptörlerin bu antikorlar tarafından kapatılması nedeniyle göreli hormon yetersizliği oluşur. Bazı durumlarda ise antikorlar, reseptörleri hormon gibi aktive ederler ve aşırı hormon salgılanmasına benzeyen bir durum oluştururlar.

Anti–reseptör antikor oluşması sonucu endokrin bozukluk tablosunun ortaya çıkmasına yol açan hastalıkların başlıca örnekleri şunlardır: (i) **Acanthosis nigricans'ın ve/veya ataxia telengiectasia'nın eşlik ettiği insüline aşırı rezistan olan nadir diabet şekilleri (tip B rezistans):** Bu durumlarda vücutta insülin reseptörlerine karşı antikor oluşur. Bu antikorlar insülin reseptörlerine bağlanırlar; insülin'in bağlanmasını engellerler ve duyarsızlama yaparlar. Antikorlar nadir olarak insülin reseptörlerini inhibe değil, aktive ederler ve tablo tersine çevrilerek hipoglisemi nöbetine neden olabilirler. (ii) **Graves–Basedow hastalığı:** Hipertiroidizmin en sık görülen şeklidir; tiroid bezindeki **TSH reseptörlerine karşı antikor** oluşmuştur. Bu antikorlar TSH'nin reseptöre etki yapmasını engellerler, fakat kendileri TSH gibi reseptörü aktive ederek hipertiroidizme neden olurlar. Tiroid stimüle eden globulinler veya tirotropin bağlanma inhibitörü immunoglobulinler adı verilen bu antikorların, LATS (long–acting thyroid stimulator) diye adlandırılan endojen madde ile eşdeğer oldukları sanılmaktadır. Buna karşılık, tirotropin bağlanma ihibitörü immunoglobulinler, **guvatrsız (atrofik) otoimmun tiroidit** olgularında, TSH'nin tiroid folikül hücrelerindeki reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek onun tiroid hormonu salgılanmasını stimüle etmesini engellerler.

Anti–reseptör antikor oluşmasına bağlı endokrin bozuklukların nörolojideki benzeri myastenia gravis'tir (bkz. 71. Konu).

VI. HORMON: HORMON ETKİLEŞMELERİ

Bir hormon diğerinin biyosentezini, metabolizmasını, transportunu, salıverilmesini ve reseptörünün özelliğini etkileyerek, onun etkinliğini azaltabilir veya çoğaltabilir.

Sentez üzerinden olan etkileşmelerin örneklerinden biri adrenal bezinde korteksten medullaya yüksek konsantrasyonda gelen kortizol'un FNMT enzimini (bkz. 70. Konu) indüklemesi ve adrenalin sentezini artırmasıdır. Diğer bir örnek PTH'nin; D vitamininin aktif şekli olan 1,25–$(OH)_2$ D vitaminine dönüşümünü artırmasıdır.

Hormon, diğer bir hormonun reseptörünün sentezini ve hedef hücrelerdeki sayısını artırarak, ona duyarlığı artırabilir ve hücreyi ikinci hormonun etkisine hazırlayabilir (**"priming"** olayı). Bunun **örnekleri** şunlardır: (i) Estrojenler myometriyum ve endometriyumda projesteron reseptörlerinin sayısını artırırlar, (ii) FSH, testisteki Sertoli hücrelerinde ve epididimisin epitel hücrelerinde, androjen reseptörlerinin sayısını ve Leydig hücrelerinde LH reseptörlerinin sayısını artırır. Kadınlarda FSH ve estrojenler, Graaf foliküllerinde LH reseptörü sayısında artma yaparlar, (iii) Tiroid hormonları kalpte β–adrenerjik reseptörle-

rin sayısını artırırlar ve (iv) Estrojenler uterus düz kaslarına oksitosin bağlanmasını artırırlar; bu, reseptör sayısındaki artmadan ziyade reseptörün afinitesinin artırılmasına bağlı olabilir. Estradiol sıçanda hipotalamus ventromedyal nukleuslarında oksitosin reseptörlerinin sentezini artırır. Onun ardından projesteron verilirse sentez daha da artar. (v) Öte yandan, insülin'in hedef hücrelerinde glukokortikoidler ve büyüme hormonu, insülin reseptörlerinin sayısını ve reseptörlerin bu hormona duyarlığını azaltırlar.

Bir hormonun diğer bir hormonla metabolizma düzeyinde etkileşmesinin örneği, tiroid hormonlarının kortizol ve testosteron'un karaciğer hücrelerindeki inaktivasyonlarını artırmasıdır.

Çeşitli hormonların, plazmada hormon bağlayıcı protein düzeyini değiştirmek suretiyle, taşınma düzeyindeki etkileşmelerine, fakat bu tür etkileşmenin hormon etkinliğini değiştirme yönünden genellikle önemli olmadığına s. 1027'de değinilmiştir.

Bir hormon diğer bir hormonu sentez eden endokrin hücreyi etkileyerek, o hormonun salgılanma hızını da değiştirebilir. Örneğin pankreas beta–hücrelerinde insülin salgılanması, glukagon tarafından artırılır; fakat somatostatin, α– mimetik etkili katekolaminler ve prostaglandin tarafından azaltılır.

Hormonlar arasındaki **fizyolojik antagonizma** esasına dayanan dengenin değişmesi, endokrin bozukluklara yol açabilir. Bunun örneği, glukokortikoidler ve büyüme hormonu gibi **"diyabetojenik"** nitelikteki hormonların eksikliğinde insülin'e karşı aşırı duyarlık ve hipoglisemi oluşmasıdır.

Yukarıda belirtilen etkileşmeler sadece vücutta salgılanan hormonlar arasında değil, fakat ilaç olarak verilen hormonlar veya hormonomimetik ilaçlarla doğal olarak salgılanan hormonlar arasında da meydana gelir.

VII. ENDOKRİN BOZUKLUKLAR

Endokrin bez ve onun salgıladığı hormonun etkinliği ile ilgili hastalıkların, eskiden sadece bezin bozukluğuna veya başka bir deyişle bezin **subnormal ya da aşırı hormon salgılamasına** bağlı olduğu sanılırdı. Gerçekte, endokrin hastalıkların çoğu zıt yönlü olan bu iki değişmeye dayanır. Ancak, hormon kimyası, hormon biyosentezi, hormon biyosentezinin genetik kontrolu ve radyoligand bağlama yöntemi ile reseptör incelenmesi gibi alanlarda son 30–35 yılda meydana gelen gelişmeler diğer tür bozuklukların da endokrin patolojide rol oynadığım göstermiştir, bunların çoğu herediter bozukluklardır. Bunlar Kitabın 6. Baskı 3. Cildinde açıklanmışlardır (bkz. s. 2485–88).

VIII. HORMONLARIN KULLANILIŞI, HORMONOMİMETİK MADDELER VE ENDOKRİN FONKSİYONLARI ETKİLEYEN DİĞER MADDELER

Hormonların en önemli kullanılış yeri, **endokrin bezin hipofonksiyonu**na bağlı klinik durumların düzeltilmesidir. Bu tedavi yaklaşımına **yerine koyma** (replacement) denilir. Bazı hormonlar (glukokortikoid hormonlar ve glukagon gibi), endokrin bez hipofonksiyonu olmayan kimselerde, özel **fizyolojik** veya **farmakolojik** (suprafizyolojik) etkilerinden yararlanmak için çeşitli hastalıklara karşı kullanılırlar.

Hormonlar endokrin bezlerin, hipotalamusun ve/veya ön hipofizin fonksiyonunu etkilediklerinden, bu yapıların hastalıklarında **tanı testi aracı** olarak da kullanılabilirler.

İlaç olarak hormonlar gibi kullanılan, onlara yapıca az veya çok benzeyen, fakat vücutta doğal olarak bulunmayan ilaçlara **hormonomimetik ilaçlar** adı verilir (örneğin estrojenik etkili stilben türevleri ve glukokortikoid etkili sentetik steroidler gibi). Bunlardan bazıları, moleküllerinde sadece, hormonun istenilen etkiden sorumlu olan grubunu içerirler, fakat yan tesirlerden sorumlu olan grubunu içermezler. Bu özelliğe sahip hormonomimetik ilaçlar, hormonlara göre terapötik üstünlüğe sahiptirler.

Endokrin hastalıklarda kullanılan diğer bir ilaç gurubu **hormon sentezini inhibe eden ilaçlar**dır. Hormon türlerinin sentezini inhibe edebilen ilaçların sayısı giderek artmaktadır (tiroksin sentezini inhibe eden antitiroid ilaçlar, adrenal korteks hormonlarının sentezini inhibe eden metirapon ve aminoglutetimid, estradiol sentezini inhibe eden **aromataz inhibitörleri** ve dihidrotestosteron sentezini inhibe eden **5α–redüktaz inhibitörleri** gibi). Sentez inhibitörleri, endokrin hiperfonksiyon, bezlerin hiperplazi ve tümörleri gibi durumların tedavisinde kullanılabildikleri gibi endokrin bozukluklarda teşhis testi aracı olarak da kullanılabilirler.

Son zamanlarda hormon reseptörlerini bloke eden **hormon antagonisti ilaçlar** da çıkarılmıştır; bunlara örnek, estrojen antagonisti olan tamoksifen ve klomifen, testosteron antagonisti olan siproteron ve flutamid ve projesteron antagonisti mifepriston (RU 486) dır.

İlaç olarak kullanılan hormonlar veya onların doğal etkin metabolitleri, ya endokrin bezlerden ekstraksiyon ve sonra saflaştırma suretiyle ya da sentez suretiyle elde edilirler. Ekstraksiyonla hormon elde etmek için genellikle kasaplık hayvanların endokrin bezleri ya da hayvan veya insanların idrarı, ham madde olarak kullanılır. Sentez suretiyle bazı steroid hormonların elde edilmesinde hammadde olarak bitkilerden sağlanan steroidlerden yararlanılır. Son zamanlarda rekombinant DNA tekniği ile insan insülini, insan büyüme hormonu, eritropoietini, gonadotropinleri ve koloni stimüle edici faktörleri yapılmış ve pazarlanmıştır.

77. Konu
İNSÜLİN, ORAL VE DİĞER ANTİDİYABETİK İLAÇLAR VE GLUKAGON

Alper Gürlek ve S. Oğuz Kayaalp

Yakıt Metabolizmasının Özellikleri ve İnsülin ile Glukagonun Onun Düzenlenmesindeki Yeri • I. İnsülin •Pankreastan İnsülin Salıverilmesi • İnsülin Salıverilmesinin Düzenlenmesi • İnsülin Reseptörü, Sinyal Transdükleme Mekanizmaları ve Diğer Post-reseptör Olaylar • İnsülinin Etkileri •İnsülin Türleri, İnsülin Müstahzarları ve Uygulanması •İnsülin Tedavisinin Yan Tesirleri •İnsüline Rezistans •Şafak Fenomeni •II.Oral Antidiyabetikler ve İnsülin-dışı Diğer İlaçlar •A. İnsülin Salgılatıcılar (Sekretagoglar) • B. İnsüline Duyarlılaştırıcılar • III. Diğer Antidiyabetik İlaçlar • Glikozidaz inhibitörleri •Guar sakızı •Aldoz redüktaz inhibitörleri •İnsülin ve Oral Antidiyabetik İlaçların Klinik Farmakolojisi • Diabetes Mellitus Hakkında Genel Bilgi •Diyabette Tedavi İlkeleri ve Uygulama Esasları •Yapay tadlandırıcılar • Diyabetin Kronik Komplikasyonları ve Gliseminin Kontrolunun Onları Önleme Bakımından Değeri •Diyabetle İlişkili Başlıca Acil Durumların Tedavisi •Diyabetle İlişkili Başlıca Kronik Komplikasyonların Tedavisi • IV. Glukagon • Diğer Antihipoglisemik İlaçlar • Müstahzar Örnekleri •

Yakıt metabolizmasının özellikleri ve insülin ile glukagonun onun düzenlenmesindeki yeri

Hayvansal organizmalarda hücrelerin yakıt metabolizmasının ve enerji üretiminin yeterli düzeyde sürdürülmesi, bu olaylar için gereken oksijen kadar önemlidir. İnsülin ve glukagonun en önemli fonksiyonları ilkinin yeme sırasında, ikincinin ise açlık sırasında yakıt metabolizmasını, hücre içinde ve dışında yakıt homeostazını sağlayacak şekilde düzenlemektedir.

Besin içinde alınan ve besin öğelerinin sindiriminden sonra absorbe edilen glukoz (ve ona dönüşebilen fruktoz ve galaktoz), serbest yağ asidleri, ve amino asidler gibi substratlar (yakıtlar) oksijen eşliğinde doğrudan doğruya veya dolaylı bir biçimde su ve karbondiokside oksidlenerek enerji üretiminde (ATP oluşturulmasında) kullanılırlar. Sözkonusu olaya **yakıt metabolizması** (fuel metabolism) ve oksidlenme ile ATP üretimi arasındaki ilişkiye **oksidasyon-fosforilasyon keneti** adı verilir.

Yukarıdaki yakıtlardan birçok doku çeşidi için tercih edilen ve normal durumda **ilk sırada kullanılan yakıt türü glukozdur.** Santral sinir sisteminin kullandığı ana yakıt da plazmadaki glukozdur; bu sistem glukoz sentez edemez, ve ancak birkaç dakikalık gereksinimine yetecek miktarda glukoz depo edebilir. Bu nedenle plazma glukoz düzeyinin belirli bir eşik değerin üstünde sürdürülmesi, yaşamsal bir öneme sahiptir. Bundan dolayı, kısa süren bir hipoglisemi bile beyinde önemli bir fonksiyon bozukluğu yapar ve ağır bir hipoglisemi beyin ölümüne bağlı ölüme neden olur. Hiperglisemi de, genellikle uzun bir süre içinde birçok organın fonksiyonunu bozar, ancak yaşam için hipoglisemi kadar kritik değildir. Bu nedenlerle plazma glukoz düzeyinin dar bir aralıkta (70–150 mg/dL veya 3.9–8.3 mmol/L aralığında) sürdürülmesi gerekir. Vücutta ekstraselüler glukoz düzeyini baskılayan ve hipoglisemi yapabilen, esas olarak **tek bir hormon** (yani insülin) bulunduğu halde, ona zıt yönde etki yapan ve plazma glukoz düzeyinin hipoglisemi oluşturacak kadar düşmesini engelleyen ve **zıt–düzenleyici ("counter regulatory")** diye nitelendirilen **bir çok hormon** vardır (önem sıralarına göre, glukagon, adrenalin, kortizol ve büyüme hormonu). Bu zıt–düzenleyiciler arasında fonksiyonel binişiklik vardır yani etkileri çakışır ve birinin eksikliğinde diğeri onun glisemi üzerindeki etkinliğini üstlenebilir.

Yakıt metabolizmasının iki fazı: Yakıt metabolizması gün içinde iki farklı kalıba veya faza uyan ve birbirini izleyen değişmeler gösterir:

(i) Fazlardan biri **anabolik fazdır;** bu, yemek yenilmesiyle başlar ve yemeğin miktarına göre genellikle 4–6 saat sürer. Bu sırada esas olarak barsaktan gelen eksojen yakıtlar enerji üretimi için kullanılır ve kalori alımı kalori gereksiniminin üstünde olduğu için eksojen yakıtların fazlası depo edilir. Böylece karaciğerde ve çizgili kasta glikojen sentezi olur. Ayrıca karaciğerde ve yağ dokusu hücrelerinde (adipositlerde) yağ asidi ve trigliserid sentezi stimüle edilir; çeşitli hücre türlerinde protein sentezi artar. Anabolik fazda yakıt akışı barsaklardan depolanma ve kullanma yerlerine doğrudur. İnsülin esas olarak anabolik fazdaki olayları düzenleyen tek hormondur. Bu faz esnasında katabolik olaylar inhibe edilir; plazmada yağ asidlerinin, keton cisimlerinin (asetoasetik asid ve β– hidroksibutirik asid) ve gliserolun düzeyi düşer.

(ii) Yakıt metabolizmasının fazlarından diğeri **katabolik fazdır.** Son yemekten 4–6 saat sonra başlar ve ertesi yemeğe kadar sürer. Bu süre içinde yakıt olarak yukardakilerin aynı, fakat endojen kaynaklardan gelen substratlar kullanılır. Bunun için karaciğer ve çizgili kasta glikojenoliz ve yağ dokusunda lipoliz stimüle edilir; karaciğerden kaybolan glukozu yerine koymak için daha sonra, önce karaciğerde ve sonra böbreklerde glukoneojenez artırılır; böylece amino asidler, laktat, piruvat ve gliserol gibi substratlar bir dizi enzimatik reaksiyonla glukoza dönüştürülür. **Glukoneojenezin artırılmasına, glikolizin inhibisyonu eşlik eder.** Karaciğerin glikojenolizle veya glikoneojenezle glukoz oluşturma ve plazma glukoz düzeyini normal sınırlarda sürdürme kapasitesi kısıtlıdır. Katabolik fazda hücreler kısa bir süre içinde **"lipid rejimi"** ne geçerler; bu durum, sözü edilen kısıtlılığın beyinin yakıt gereksinimi üzerinde-

ki kötü sonuçlarını önler. Şöyle ki; artan lipoliz sonucu kanda düzeyi artan uzun zincirli yağ asidleri hücreler tarafından oksidlenerek enerji sağlamak üzere kullanılırlar. Ayrıca yağ dokusundan mobilize edilen serbest yağ asidlerinin 1/4–1/3 kadarı karaciğer hücreleri tarafından alınır ve keton cisimlerine dönüştürülüp dolaşıma salıverilirler (ketojenez). **Ketojenez** katabolik faza özgü olayların bir diğeridir. SSS'deki nöronlar uzun zincirli yağ asidlerini yakıt olarak kullanamadıkları halde keton cisimlerini kullanabilirler; uzun süren açlık hallerinde glisemi, normal şartlarda bilinç kaybı ve konvülsiyon yapacak kadar fazla düşmüş olduğu halde, keton cisimleri sayesinde beyinin yakıt metabolizması normal düzeyde sürdürülür.

Karaciğerdeki glikojenin, plazma glukoz düzeyini sürdürmeye direkt katkısı vardır; çizgili kastakinin böyle bir katkısı yoktur. Erişkinde, kanda dolaşan glukoz'a mobilize edilebilen karaciğerdeki glikojen miktarı ortalama 70 g (389 mmol) kadardır; bu değer 24 g (135 mmol) ile 130 g (722 mmol) arasında değişir. Normal cüsseli bir erişkinde karaciğerdeki bu miktar glikojen ve ekstraselüler sıvı ile bazı dokulardaki hücrelerde tutulan 15–20 g'lık **serbest glukoz havuzu,** postabsorptif tekleyebilir. Glukoneojenezin de katkısı nedeniyle endojen glukoz üretiminin glisemiyi normal düzeyde sürdürme süresi daha uzar. **Postabsorptif durum**da hepatik glukoz üretiminin yaklaşık 3/4'ü hepatik glikojenolizle ve 1/4'ü glukoneojenezle sağlanır. Glikojenolizi esas olarak glukagon sağlar, onun eksikliğinde adrenalin bu işi yapar. Postabsorptif durumda sözkonusu destekleme nedeniyle vücutta glukoz üretiminin hızı, tüketim hızına eşittir. Bu hız, ortalama 2.2 mg (12 mmol)/kg/dak'tır; bu değer 1.8 mg (10 mmol) ve 2.6 mg (14 mmol) / kg/dak arasında değişir. **Tüketimin** % 60'ı beyin tarafından, kalan kısmı esas olarak renal medulla, kanın şekilli elemanları ve daha ufak ölçekte çizgili kas ve yağ dokusu tarafından yapılır. Bu sırada karaciğerde yapılmakta olan glukoneojeneze, çeşitli substratların yaklaşık **katkı oranı,** önem sırasına göre laktat (% 52), başta alanin olmak üzere amino asidler (% 28), gliserol (% 16) ve piruvat (% 4)'tır. Laktatın glukoza dönüşmesi **Cori siklusu** (glukoz–laktat siklusu) ve alanin'in glukoza dönüşmesi **glukoz–alanin siklusu** aracılığı ile olur. Postabsorptif durumda, anabolik olaylar (glikojen sentezi, trigliserid sentezi, protein sentezi) ve glukoz alımını (uptake'ini) ayarlayabilen çizgili kas ve yağ dokusu gibi yapılara (fakat beyine ve kan şekilli elemanlarına değil) glukoz alımı inhibe edilir.

Zıt–düzenleyici (katabolik) hormonlar: Vurgulanması gereken önemli noktalardan biri sözkonusu fazların ve onlara uyan olayların yeme düzenine göre günde birkaç kez birbirini izlemesi ve diğer bir nokta, **uzun süren açlık hallerin**de katabolik faza ait olayların glikojen yıkımından trigliserid yıkımına (lipid rejimine) kayacak şekilde gelişmesidir. Daha önce değinildiği gibi, insülin anabolik fazı düzenleyen tek hormondur; katabolik fazda salgılanması inhibe edilir. Katabolik fazın düzenlenmesinde ise en az yukarıda yazılı beş hormon rol oynar. Katabolik faz olaylarını aktive eden ve insüline zıt tesir gösteren beş hormona yakıt metabolizmasının **zıt–düzenleyici** (counter–regulatory) **hormonları** denilir. Anabolik faz esnasında bu hormonların salgılanması genellikle inhibe edilir.

Zıt düzenleyici hormonların yakıt metabolizmasına katkılarına Kitabın 6. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2493).

I. İnsülin

İnsülin doğrudan veya dolaylı (indirekt) olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen ve glukoz, amino asidler ve lipidler gibi besin olarak alınan maddelerin çoğununun hücreler içine alınıp depo edilmesini sağlayan ve homeostazına katkıda bulunan antikatabolik ve anabolik hormondur. İlaç olarak tedaviye 1922 yılında girmiştir.

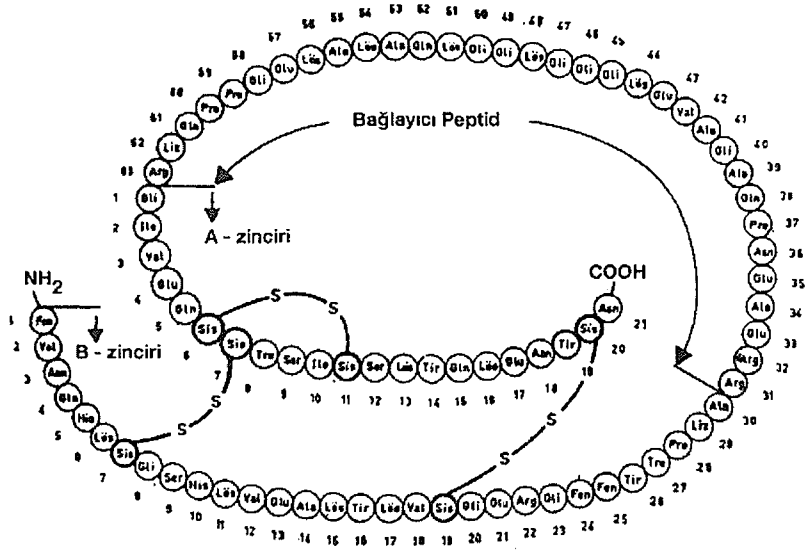
İnsülin'in yapısı ve plazmada bulunuşu

İnsülin polipeptid yapılı ve yaklaşık 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü **iki amino asid zincirin**den oluşur. Kısa olan A zincirinde 21 amino asid, daha uzun olan B zincirinde ise 30 amino asid bulunur. Zincirler birbirine iki disülfür (S–S–) köprüsü ile bağlanmıştır (Şekil 77.1). Bu köprülerin her ikisi de zincirlerdeki sistein rezidüleri arasında yer alır. A zinciri üzerinde gene sistein amino asidleri arasında yer alan zincir–içi bir disülfür köprüsü bulunur. İnsan insülini yapıca domuz insülinine çok benzer; aralarındaki tek fark domuz insülininin B zincirinin karboksi ucunda B 30 pozisyonunda treonin yerine alanin rezidüsü içermesidir. Sığır insülini ise bir amino asid rezidüsü bakımından değil, A 8, A 10 ve B 30 pozisyonlarındaki üç amino asid rezidüsü bakımından insan insülininden farklıdır ve bu nedenle insanda, domuz insülininden daha fazla alerjeniktir.

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarında sentez edilir. Pankreasta ekzokrin bezlerin asinusları arasına yayılmış yüzbinlerce Langerhans adacığı bulunur. Bunların toplam kitlesi pankreas kitlesinin yaklaşık % 2–3'üne eşittir. Langerhans adacıklarında en az 4 tip hücre bulunur ve A (alfa), B (beta), D (delta) ve F hücreleri diye adlandırılır; bu hücreler sırasıyla glukagon, insülin, somatostatin ve pankreatik polipeptid (PP) sentez edip salgılarlar. İnsülin sentez eden beta hücreleri adacık içindeki hücrelerin % 60–80'ini oluşturur.

İnsülin, beta–hücrelerinde ribozomlarda önce **preproinsülin** şeklinde tek zincirli bir peptid olarak sentez edilir. 110 amino asid rezidülü bu öncül (prekürsör), pürüzlü endoplazmik retikulum (ER) membranını geçip retikulum lumenine gelince 24 amino asidlik N–ucu sinyal peptidini kaybeder. Meydana gelen **proinsülin** molekülü kıvrılır ve üç S–S (disülfür veya İngilizce disulfid) köprüsü oluşur. ER'den, proinsülin Golgi aparatına transfer edilir ve orada proteazların etkisi ile, 35 amino asidli **C peptidi** (bağlayıcı–connecting– peptid) segmentini kaybederek insüline dönüşür. Dönüşüm Golgi aparatından kopma sonucu oluşan **insülin depo veziküller**inde de devam eder.

C peptidinin kopması insülinin suda çözünürlüğünü azaltır ve onun Zn^{2+} iyonu ile birlikte heksamerik kristaller halinde çökmesine neden olur; kristallerde 6 molekül



Şekil 77.1. Domuz proinsülini'nin ve insülini'nin kimyasal yapısı.

insülin yanında iki tane Zn^{2+} bulunur. İnsülin parsiyel ekzositozla hücreden salgılanırken onunla birlikte Zn^{2+} ve ekimolar miktarda C peptidi de salgılanır. Normal durumda salgılanan hormonun % 95'i insülin ve % 5'i proinsülindir.

Bazal durumda (16 saattir aç olan bir kimsede olduğu gibi) plazmada immünoreaktif insülin konsantrasyonu, şişman olmayan normal bir kimsede 5–15 μÜ/ml'dir. Besin alımında, plazma insülin konsantrasyonu 8–10 dakika sonra yükselmeye başlar ve 30–45 dakika içinde doruk düzeye erişir. Bunu plazma glukoz düzeyindeki postprandiyal (yemek–sonrası) hızlı düşme izler ve sonra glisemi 90–120 dakika içinde başlangıçtaki düzeye döner. Plazmada insülinle birlikte daha az miktarda olmak üzere proinsülin ve C peptidi de bulunur. Normal bir kimsede bazal durumda kandaki immünoreaktif insülin'in yaklaşık % 10'u proinsülin'dir. İnsülinomada bu oran % 80'e kadar yükselir. Proinsülin'in etki gücü insülininkinin yaklaşık % 5'i kadardır; başka bir deyişle proinsülin'in insülin'e eşit etkinlik gösterebilmesi için ortalama 20 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunması gerekir. İnsülinomada C peptid düzeyi de artar; insülin injekte etmek suretiyle yapılan **insülin baskılama (süpresyon) testi**nde plazmada bu peptidin düzeyindeki değişme, endojen insülinin salgılanma hızındaki değişmenin göstergesi olarak kabul edilir. İnsülinomada baskılama azalmıştır.

Plazmadaki insülin düzeyi radyoimmünoeseyle ölçüldüğü zaman bulunan değere **immünoreaktif insülin** etkinliği (İRİ) denilir. Radyoimmünoesey için kullanılan anti–insülin serumların çoğu proinsülin ile çapraz–reaksiyon gösterdiği için, İRİ değeri insülinle birlikte proinsülin miktarını da verir. Plazmada biyoeseyle ölçülen insülin etkinliğine ise **insülin–benzeri etkinlik** (insulin–like activity, İLA) adı verilir. Bu değer plazmadaki insülin, proinsülin ve biyoesey organında insülin gibi etki yapan insülin–benzeri büyüme faktörleri ve ne olduğu tam olarak bilinmeyen maddelerin toplam miktarını gösterir. Eğer biyoesey ortamına anti–insülin antikor konularak etkinlik ölçülürse, antikor insülin ve proinsülini bağlayarak inaktive ettiğinden, bulunan değer, **baskılanamayan (non–süpresibl) insülin–benzeri etkinlik** (BİBE/NSİLA, non–suppresible ILA) diye adlandırılır. BİBE'nin pankreasla ilgisi yoktur; pankreatektomiden sonra da plazmada vardır. BİBE fraksiyonu biyoesey için kullanılan hedef yapıların dışındaki yapılarda da insülin etkisi gösterir; ayrıca hücre kültürlerinde hücre çoğalmasını ve gelişmesini hızlandırır. Bu fraksiyon içinde ne olduğu anlaşılan iki peptid **insülin–benzeri büyüme faktörü–I ve –II**'dir (insulin–like growth factor I ve II, **IGF–I** ve **IGF–II**).

IGF'ler, insülin ile birlikte, insülin–benzeri **büyüme faktörleri** denilen **bir peptid ailesi** oluştururlar. IGF –I ve –II'de, insülin molekülünden farklı olarak C peptide eşdeğer, daha kısa bir segment bulunur. Bu iki faktör insülinden farklı olarak metabolik olayların değil, büyümenin düzenlenmesinde rol oynarlar. Şöyle ki birçok dokuda **büyüme hormonu**nun kontrolu altında sentez edilirler ve hormonun periferik dokulardaki etkisine aracılık ederler (özellikle IGF-I). Bunlara **somatomedinler** adı da verilir (bkz. 84. Konu).

İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere **hedef yapılarda yıkılır.** Bu olayda, hedef hücre membranı üzerindeki "insülin+reseptör" kompleksinin sitoplazmaya reseptör–aracılı endositozla aktarılması (internalizasyon olayı) rol oynar. İnsülinin yıkılması, böylece oluşan endozomlar içinde ve kısmen de insülin lizozomlara transfer edildikten sonra onların içinde olur. İnsülin kapiller endoteli içine reseptör aracılı–endositozla girer ve değişmeden, endotelin diğer yüzünden ekstraselüler sıvıya çıkar (transsitoz). Pankreastan salgılandıktan sonra karaciğerden **ilk geçişinde yaklaşık %50'si** hepatositler tarafından içeri alınır (uptake) ve sonra yavaş olarak yıkılır. Ağızdan glukoz alındığı zaman insülinin içeri alınma oranı azalır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorpsiyona uğrar; tubulus hücrelerinde kısmen

yıkılır. Ağır böbrek lezyonları insülin yıkımını azaltır. Bu durum, diyabetik nefropati sürecinde hipoglisemi riskinin artmasının en önemli nedenidir. İnsülinin hücre içindeki enzimatik yıkımında birçok enzim rol oynar; bunların en önemlisi bir tiolmetalloproteinaz olan "glutation insülin transhidrojenaz"dır. Bu enzimin etkisi altında A ve B zincirleri arasındaki disülfür köprüleri yıkılır. Birbirinden ayrılan zincirler diğer proteolitik enzimler tarafından parçalanır.

İnsülin plazmada serbest monomer şeklinde bulunur. İlaç olarak i.v. injekte edilen işaretli insülin'in **sanal dağılım hacmi** yaklaşık olarak ekstraselüler sıvı kompartmanının hacmine eşdeğerdir. Plazma **yarılanma ömrü** yaklaşık 5–6 dakikadır. Anti–insülin antikor oluşmuş olan diyabetli hastalarda bu süre uzar. Karaciğer, çizgili kaslar ve diğer hedef organların hücreleri tarafından internalizasyonla alınıp tutulduğundan insülinin bu hücrelerdeki etkisi plazmadaki yarılanma ömrüne göre çok daha uzun (yaklaşık 3 saat kadar) sürer. Proinsülin proteolitik enzimlerle yıkılmaya daha dayanıklı olduğundan, plazmada yarılanma ömrü daha uzundur (yaklaşık 17 dakika).

Beta hücrelerindeki veziküllerde **insülin ve C peptidi** (az miktarda proinsülinle birlikte) **ekimolar miktarda** bulunur ve ekimolar miktarda salgılanırlar. Otuzbir amino asidli bir peptid olan C peptidinin halen biyolojik bir işlevinin bulunduğu gösterilmemiştir. Karaciğerden geçerken yıkılmaz; böbreklerden atılarak elimine edilir ve eliminasyon yarılanma ömrü insülininkinin 3–4 katıdır. Sabah açkarna (bazal salgılanma durumunda) plazmadaki konsantrasyonu 1 nmol/L kadardır. Karaciğerden geçerken parçalanmaması özelliği nedeniyle, beta hücre rezervini tayin etmede kullanılan oldukça duyarlı bir göstergedir.

Biyoeseyi ve uluslararası ünite: İnsülin'in biyoeseyi için *in vivo* ve *in vitro* yöntemler kullanılır. Kullanılan *in vitro* yöntemler, izole sıçan diyafragma kasında veya izole sıçan epididimis yağ dokusunda uygulanır. Ölçülen parametre, insüline–bağımlı etkiler olan glukoz alımının (uptake'inin) artması, ortamdan glukozun kaybolması veya hücre içinde glukoz metabolizmasının artması (CO_2 oluşumu)'dır. *İn vivo* yöntemde aç bırakılmış tavşanda glisemiyi düşürücü etkiden yararlanılır. İnsülin preparatlarındaki insülin miktarı "uluslararası ünite" olarak belirlenir. Bir ünite, aç bırakılmış 2 kg ağırlığındaki bir tavşanda glisemiyi 120 mg/dl konsantrasyonundan 45 mg/dl'ye düşüren insülin miktarıdır. Biyoesey deneyleri için gerekli karşılaştırma maddesi olarak kullanılan **referans standardı,** sığır ve domuz pankreaslarından hazırlanan saf insülin'in yaklaşık olarak yarı yarıya karışımından ibarettir. Bunun 1 mg'ı 24 uluslararası üniteye eşdeğerdir.

Yukarıda belirtilen *in vitro* yöntemin duyarlığı, *in vivo* yöntemininkine göre daha fazladır; fakat radyoimmünoesey yöntemininkine göre birkaç yüz kere daha düşüktür.

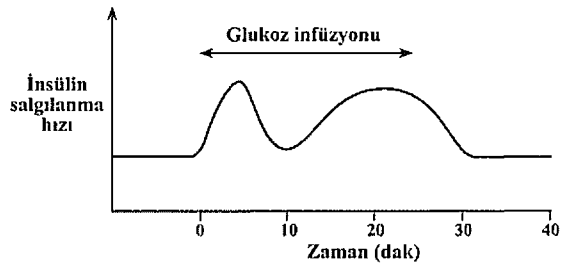
Pankreastan insülin salıverilmesi

İnsülin pankreastaki Langerhans adacıklarının orta kısmında toplanmış bulunan **beta hücrelerinden,** bu hücrelerin çevresindeki kapillerler içine salgılanır. Adacık içindeki diğer hücrelerden A hücreleri glukagon, D hücreleri somatostatin ve F (diğer adıyla PP) hücreleri insanda 36 amino asidli bir polipeptid olan pankreatik polipeptid salgılarlar. Bütün bu maddeler kapillerler içine geçerek hormon etkisi yaptıkları gibi, adacık dokusu içinde çevrelerine yayılarak parakrin (lokal) etki de yapabilirler ve böylece birbirlerinin salıverilmesini azaltırlar veya çoğaltırlar.

Beta hücresi stimülasyonu ile insülin salıverilmesi arasındaki keneti Ca^{2+} sağlar. Siklik AMP'nin ve fosfoinozitid hidrolizi sonucu hücrede oluşan **inozitol trifosfatın** (**$İP_3$**'ün) de bu olayda katkısı vardır. Ca^{2+} hücre içinde kalmodülin ve kalmodüline-bağımlı protein kinaz aracılığı ile, insülin veziküllerinin hücrenin içinden membranın iç yüzüne taşınmalarını ve ekzositoza uğramak üzere oraya yapışmalarını sağlar. sAMP ve $İP_3$ mitokondriler ve endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesine neden olur. Hücrenin glukozla uyarılmasının, aksiyon potansiyeli oluşmasına neden olduğu ve uyarılmanın şiddeti ile orantılı olarak deşarj frekansının arttığı gösterilmiştir. Adrenalin deşarj frekansını ve insülin salıverilmesini inhibe eder. İnsülin'in az bir kısmının sitoplazmada çözünmek ve oradan dışarı difüze olmak suretiyle dışarıya sızdığı sanılmaktadır.

İnsanda pankreasta **depo edilmiş total insülin miktarı** yaklaşık 10 mg kadardır. Salgılanma kinetiği açısından, beta hücrelerinde insülinin daha kolay salıverilen ufak bir havuz ve daha zor salıverilen büyük bir havuz halinde bulunduğu ileri sürülmüştür. Pankreasın bazal (aç karna olduğu gibi uyarısız durumda) **salgılama hızının** 1 Ü (yaklaşık 40 μg) / saat olduğu kestirilmiştir. Bu miktarın yaklaşık yarısı, insülinin en önemli etki yerlerinden birini oluşturan karaciğerde, portal kan içinde ilk geçiş sırasında tutulur. Dolayısıyla **posthepatik salgılama hızı** yukardaki değerin yarısı kadardır (0.5 Ü/saat). Bazal durumda portal kandaki konsantrasyonu 50–100 mÜ (2–4 ng) / ml, sistemik dolaşımdaki konsantrasyonu 12 mU (0.5 ng)/ ml veya yaklaşık 0.1 nM'dir. Günde pankreastan **salgılanan toplam insülin miktarı** yaklaşık 2 mg (50 Ü) kadardır.

Beta hücrelerinin doğal uyaranı, alınan besinlerdir. Besin öğeleri içinde beta hücrelerinin **en duyarlı olduğu uyaran glukoz**dur. Bu hücrelerin membranı üzerinde **glukoza özgü reseptörler (glukoreseptörler)** bulunur. Ayrıca, glukozun, membranın dış yüzünden iç yüzüne taşınmasını sağlayan **glukoz transpörtörü 2** (GLUT–2) bulunur. Tip 2 diyabetlilerde beta hücrelerinde GLUT–2 miktarı azalır. Beta hücresi içine giren glukozun yaptığı insülin salgılanması bifaziktir (Şekil 81.2). Glukoreseptörler, kalsiyum kanallarını açarak bu kanallardan hücre içine giren Ca^{2+}'un aracılığı ile glukoza bağlı hızlı insülin salıverilmesini başlatırlar. Salıverilmesinin bu **başlangıç dönemi** kısa surer. Salıverilme hızı bunun ardından azalır; fakat daha sonra hızda uzun süreli bir yükselme olur. Glukozun yaptığı salıverilmenin bu **ikinci döneminde,** beta hücrelerinin içine giren glukozdan, **glukokinaz**ın yardımıyla oluşan metabolitler de rol oynarlar. Glukokinaz, beta hücrelerinin insülin salgılanmasını düzenleyen **anahtar enzim**dir ve **glukoz sensor'u** gibi çalışır. Bu dönemde insülin'in sentez hızı da artmıştır. Başlangıç döneminde, sadece de-



Şekil 77.2. İntravenöz glukoz infüzyonu sırasında pankreastan insülin salıverilme hızının zamana göre değişimi. Başlangıçtaki yükselme Langerhans adacıklarının beta–hücreleri üzerindeki glukoreseptörlerin glukoz tarafından aktivasyonuna bağlıdır. İkinci dönemdeki (geç başlayan) yükselme ise beta–hücresi içine giren glukozun indirekt etkisine bağlıdır.

polanmış insülin salıverildiği halde, ikinci dönemde hem depolanmış, hem de yeni sentez edilmiş insülin salıverilir. Hücrede metabolize edilmeyen D–dezoksiglukoz ve D–mannuloheptoz, glukozun hücre içindeki fosforilasyonunu ve onun yaptığı insülin salıverilmesini inhibe ederler. Ksilitol adlı bir madde yapıca glukoza benzemez, fakat onun gibi heksoz monofosfat şantına girerek metabolize edilir ve insülin salıverilmesini artırır. Glukozdan beta hücresi içinde oluşan metabolitler, insülin salgılatan diğer etkenlerin etkilerini potansiyalize ederler.

Glukozun yaptığı bifazik insülin salgılanmasının ikinci fazına, membranda fosfoinozitid hidrolizinin artması ile protein kinaz C'nın aktivasyonu kısmen aracılık eder. Fosfoinozitid hidrolizi, oluşturduğu IP_3 ile hücre içindeki depolardan kalsiyum salıverilmesini artırarak Ca^{2+} aracılığı ile de etkili olur. Ayrıca, beta hücrelerinde glukozun metabolize edilmesi (glikoliz) intraselüler ATP düzeyini yükseltir; o da **ATP'ye–duyarlı K^+ kanallarını** kapatarak hücrede depolarizasyona neden olur ve depolarizasyon membrandaki **voltaja–bağımlı kalsiyum kanallarını** açarak dışardan içeri giren Ca^{2+} aracılığı ile insülin salgılanmasını artırır. Bu olay, ikinci fazdaki insülin salıverilmesinin diğer bir mekanizmasını teşkil eder. Sözkonusu kanallar üzerinde sülfonilüre türevi ilaçların yüksek afinite ile bağlandığı **sülfonilüre reseptörleri** vardır.

İnsülin salıverilmesinin düzenlenmesi

Pankreas beta hücrelerinden insülin'in salıverilmesi çok faktörlü karmaşık nitelikte bir kontrol altındadır. Salıverilmeyi düzenleyen başlıca faktörler aşağıda belirtilmişlerdir.

1. Besin öğeleri (substratlar): Bunlar yemek sırasında insülinin salıverilmesini düzenleyen başlıca etkenleri oluştururlar. Aşağıda belirtilen üç besin öğesi de insülin salıverilmesini artırır; bunlar mide–barsak kanalından absorbe edildikten sonra doğal olarak etkinlik gösterdikleri gibi i.v. infüzyonla da aynı şeyi yaparlar:

a) Karbonhidratlar: Glukoz, fruktoz ve mannoz, insülin salgılanması üzerinde etkili yegane doğal şekerlerdir. Fruktoz, mide–barsak kanalından absorpsiyonu sırasında glukoza dönüşerek etkinlik kazanır. Glukozun insülin salgılanmasını ne şekilde artırdığına yukarıda değinilmiştir.

b) Amino asidler: Proteinlerin sindirilmesi sonucu oluşan amino asidlerin hepsi az veya çok **insülin salıverilmesini artırırlar.** Bazılarının salgılamayı etkileyebilmesi için ortamda glukoz bulunması gerekir. En güçlü salıverici amino asid **arjinin**dir; glukoz eşliğinde etkinlik gösterir. Bu madde amplifikatör işlevi yapar ve glukozun insülin salgılatıcı etkisini güçlendirir. **Lösin** zayıf etkinlik gösterir; fakat salgılamayı glukozdan bağımsız bir şekilde direkt etkisiyle artırır. Absorbe edilen amino asidlerin insülin salgılanmasını artırmaları, onların vücutta hücreler tarafından tutulmalarını artırır.

c) Yağ asidleri: Yağlı besinlerin sindirimi sonucu oluşan veya i.v. infüzyonla verilen yağ asidleri **insülin salıverilmesini artırırlar.** Ancak bunların etkinliği glukoz veya arjinine oranla daha düşüktür. Öte yandan, aç kalmış (en az 8–10 saatten beri besin almayan) bir kimsede insülin salıverilmesini artıran ve böylece ketoasidoz gelişmesini engelleyen başlıca faktör, bu durumda yağ dokusundan mobilize edilen yağ asidleridir. Yağlı besinlerin insülin salgısını artırmalarında, onlardan oluşan yağ asidlerinin barsakta salgılanmasını artırdıkları gastrik inhibitör polipeptid (GİP) kısmen aracılık eder. Ancak bu asidlerin beta hücreleri üzerinde direkt etkileri de vardır ve i.v. infüzyonla yağ asidi uygulandığında insülin düzeyi yükselir.

2. Mide–barsak hormonları: Besin alınmaya başlanılması ve daha barsakta sonra besinin mide-barsak kanalı içine ulaşması ve besin maddelerinin oradan absorbe edilmesi, mide ve barsak mukozasından barsak hormonları ("gut hormones") adı verilen bir dizi peptid hormonun kan dolaşımına salıverilmesine neden olur. Bu hormonlar kısmen direkt etkileriyle ve genellikle de glukozun insülin salıverilmesi üzerindeki uyarıcı etkisini artırmak (amplifiye etmek) suretiyle, besin alınmasına paralel olarak pankreas beta-hücrelerinden insülin salgılanmasını artırmaya başlarlar.

Yemek yedikten, daha doğrusu yemeğe başladıktan hemen sonra daha glukoz oluşup glisemi yükselmeye başlamadan önce **inkretinler** adı verilen barsak hormonları salıverilmeye başlar. İnsülin salgılanmasında inkretinlerin ve diğer barsak hormonlarının rol oynadığı 1930'larda ağızdan verilen glukozun, intravenöz verilen aynı miktardaki glukoza göre daha fazla insülin salgıladığının gözlenmesi ile anlaşılmıştır. İnkretinler arasında iki hormon iyice tanımlanmıştır. Bunlardan biri **glukagon-benzeri peptid-1** (GBP-1/GLP-1, glucagon-like peptide-1) ve diğeri **glukoza-bağımlı insülinotropik peptid**'dir. Bu iki hormon bir yandan insülin salgılanmasını artırırken, öte yandan glukagon salgılanmasını inhibe eder. Ayrıca iştahı azaltarak besin alımını azaltmaya çalışırlar ve mide boşalmasını yavaşlatarak besin maddelerinin barsaktan kana geçmesini yavaşlatırlar.

Besin alınması ve besinlerin sindirilmesi sırasında salgılanan diğer barsak hormonları gastrin, sekretin, kolesis-

tokinin, vazoaktif inestinal polipeptid (VİP) ve enteroglukagondur. Bunların çoğu mide-barsak kanalında sindirim olayının düzenlenmesi ile görevlidir.

Yukarıda değinilen iki inkretin hormondan GLP-1, 30 amino asidli ve GİP, 42 aminoasidli bir peptiddir. İkisi de dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) tarafından hızlı bir şekilde inaktive edilir. Bu enzimin inhibe edilmesi iki hormonun da etkinliğini artırır ve uzatır. Bu nedenle peptid-olmayan DPP-4 inhibitörü ilaçlar geliştirilmiştir.

Vagus stimülasyonu, gerek aşağıda belirtilen direkt etkisiyle, gerekse barsak hormonu salgılanmasını artırmak suretiyle beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırır.

3. Glukagon: Karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde insülinle birlikte en önemli rol oynayan pankreas hormonudur. Bu fonksiyonunu gerek karbonhidrat metabolizması üzerindeki direkt etkisiyle ve gerekse insülin salgılanmasını artırmak suretiyle yapar. İnsülin, glukagon salgılanmasını **α–hücreler üzerindeki direkt parakrin etkisiyle** inhibe ettiği halde, glukagon insülin salgılanmasını **dolaylı olarak** (glisemiyi artırmak suretiyle) stimüle eder. Glukoz, insülin salgılanmasını artırırken öte yandan glukagon salıverilmesini inhibe eder. Amino asidler ise iki hormonun salıverilmesini de artırırlar; bu anlamlı bir etkidir. Şöyle ki insülin sayesinde amino asidlerin hücrelere katılmaları artar ve glukagon sayesinde de bu sırada insülinin hipoglisemi yapması önlenir.

Aşırı insülin salgılanmasına veya insülin injeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale döndürülmesine çalışan en etkin zıt düzenleyici faktör glukagondur.

4. Diğer hormonlar: Aşağıda sayılan diğer hormonlar beta hücrelerinden salgılanmayı, plazmadaki substrat düzeyini değiştirmek suretiyle dolaylı olarak etkilerler. Direkt etkileri yoktur ve bu nedenle *in vitro* incelemelerde etkisiz bulunurlar. Bu hormonlar büyüme hormonu ve somatomedinler, kortizol, estrojenler, projesteron ve somatomamotropin'dir. Örneğin kortizol protein katabolizmasını artırdığı için plazmada amino asid düzeyini artırır ve onların aracılığı ile insülin salgılanmasını hızlandırır.

5. Sinirsel düzenleme: Geçen yüzyılda Claude Bernard tarafından hipotalamusta oluşturulan lezyonların hiperglisemi yaptığının gösterilmesinden beri önemli ilerlemeler olmuştur. Sinirsel düzenleme yemekler arasında kalan süre içinde aç kalma (starvasyon) durumunda, ayrıca çevredeki değişikliklere ve stres durumlarına verilen yanıtlar sırasında insülin salgılanmasının ve dolayısıyla gliseminin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Sempatik sistemin insülin salıverilmesi üzerinde dual etki yaptığı 70. Konuda ve bu bölümde belirtilmiştir. Sempatoadrenal hiperaktivitenin egemen etkisi, insülin salgılanmasının inhibisyonudur. Vagus stimülasyonu insülin salgılanmasını artırır ve bu etki atropinle bloke edilir. Yemenin "sefalik" döneminde insülin salgılanmasının artması, **hipotalamus aracılığı ile vagal tonusun artmasına** bağlıdır.

Hipotalamus, insülin salgılanması üzerinde etkili sempatik ve parasempatik sinirlerin, koşullara göre dengeli etkinlik göstermelerini sağlayan önemli bir yapıdır. Ventrolateral hipotalamusun stimülasyonu insülin salgılanmasını artırır, ventromediyal bölümün stimülasyonu ise salgılanmayı inhibe eder.

6. Diğer etkenler: Somatostatin, adacıkların **D (delta) hücrelerinden** salgılanır ve gerek insülin ve gerekse glukagon ve pankreatik polipeptidin salgılanmasını güçlü bir şekilde inhibe eder. Pankreastaki etkisinin ilk zamanlar direkt parakrin etki şeklinde olduğu ileri sürülmüşse de, esas olarak, kana salıverildikten sonra gerçek bir hormon gibi etki yaparak inhibisyona neden olduğuna inanılmaktadır. Somatostatin'in yakıt metabolizmasıyla ilgili önemli bir etkisi **barsaktan yağların absorpsiyonunu geciktirmesidir.** Ayrıca midenin asid, pepsin, intrinsik faktör salgılamasını, pankreasın dış salgılarını, tükrük salgılanmasını ve kolon mukozasının dış salgılarını ve barsak hormonu salgılamasını inhibe eder. Mide, barsak ve safra kesesi motilitesini ve splanknik kan akımını azaltır. Mide mukozası üzerinde sitoprotektif etkisi vardır. Pankreas Langerhans adacıklarında varlığı gösterilen **dopamin ve serotonin,** insülin salgılanmasını azaltırlar. **Prostaglandinler** azaltıcı veya çoğaltıcı etkinlik gösterirler; *in vivo* koşullarda inhibitör etkinlikleri egemendir. Oral antidiyabetik ilaçlardan **sülfonilüreler** ve kinin ve kinidin gibi kınakına alkaloidleri pankreasta insülin salgılanmasını artırırlar. Diazoksid, fenitoin, vinblastin ve kolşisin ise salgılanmayı azaltır. Diazoksid, beta hücrelerinin membranındaki ATP'ye–duyarlı K^+ kanallarını açarak bu hücreleri hiperpolarize eder.

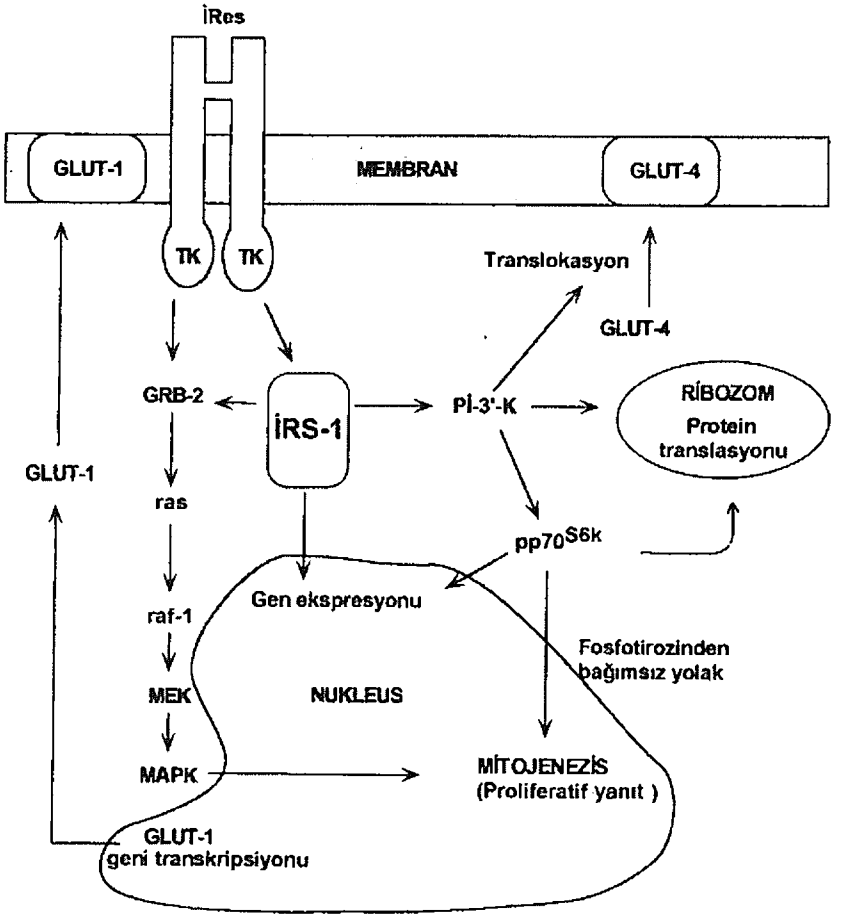
Adacık hücrelerinin salgıladığı diğer bir madde, adacık amiloid polipeptidi (IAPP)'dir. 37 aminoasid rezidülü olan bu madde beta–hücrelerince salgılanır ve glukoz metabolizması üzerinde insulin karşıtı etki yapar.

İnsülin reseptörü, sinyal transdükleme mekanizmaları ve diğer postreseptör olaylar

İnsülin reseptörleri, hedef hücrelerin sitoplazma membranında yerleşmişlerdir. İnsülin moleküllerinin reseptörle kombinasyonu bir yandan hücre içinde insülin'in etkisini başlatan sinyali oluştururken, öte yandan insülin–reseptör kompleksinin membrandan sitoplazmaya geçmesine (internalizasyona) yol açar. İnternalizasyonun başlamasından sonra erken dönemde oluşan intraselüler sinyallerin de insülinin hücre içindeki etkisine aracılık ettiklerine inanılmaktadır. İnsülin–reseptör kompleksi daha sonra sitoplazma içindeki lizozomlara geçer, burada insülin yıkılır ve reseptör sitoplazma membranına dönerek orada tekrar kullanılır (recycling). **İnsülin reseptörü** (Şekil 77.3), her biri 719–731 amino asidli yaklaşık 135 kDa molekül ağırlığında **iki alfa–altbirimi** ile her biri 620 amino asidli 95 kDa molekül ağırlığında **iki beta–altbiriminden** oluşan **tetramerik bir komplekstir;** toplam molekül ağırlığı 460 kDa kadardır. Altbirimler gerek kendi içlerindeki ve gerekse kendi aralarındaki disülfür köprüleri ile kovalent bir şekilde bağlanmışlardır. Her iki altbirim türü de ortak ve tek bir öncül (prekürsör) polipeptidden türerler ve glikozillenmişlerdir. Alfa-altbirimleri hücrenin dışında yer alırlar ve insülin'in bağlanma yeri bu altbirimler üzerindedir. Beta–altbirimleri ise kısa bir ekstraselüler alan, membrana gömülü alan ve sitoplazma içine taşan 402 aminoasid rezidüsü içeren **intraselüler kuyruk alanından** oluşur. İntraselüler alan **tirozine–özgül kinaz** etkinliği gösterir. Reseptörün bu alanının **tirozin kinaz** etkinliği göstermesi, in-

sülinin etkili olabilmesi için gereklidir. Bu alanda doğal veya deneysel mutasyon sonucu kinaz etkinliğinin azalması veya kaybolması insülinin hücresel etkinliğini azaltır veya kaybettirir. İnsülin'in α–altbirimine bağlanması, tirozin kinaz etkinliğini stimüle eder ve beta–altbiriminin üç bölgesinin (membrana–bitişik yani jukstamembranöz bölge, orta yani düzenleyici bölge ve C–ucu bölgesi) fosforile edilmesine (otofosforilasyon) neden olur. Düzenleyici bölgenin otofosforilasyonu tirozin kinaz etkinliğindeki artmayı potansiyalize eder. **Tirozin kinaz etkinliği göstermesi ve otofosforilasyona uğraması** nedeniyle insülin reseptörü, IGF–I, IGF–II, epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve belirli hücresel protoonkogen ekspresyon ürünü proteinlere (p60 $^{c-src}$, ve c–ras gibi) benzer.

Sözü edilen tirozin kinaz aktivasyonu ve otofosforilasyon, insülin sinyalinin **transmembranal transdüklenmesinin** önemli bir basamağıdır. Bu basamağı, insülin'in birçok hücresel etkisine aracılık eden **"insülin reseptör substratı–1 (İRS–1)** adlı 131 kDa'lık bir özgül sitoplazmik proteinin tirozin, serin ve daha zayıf olarak treonin rezidülerinin **fosforile olmak suretiyle aktive edilmesi izler** (Myers ve White, 1993; White ve Kahn, 1994; Jones ve Clemmons, 1995). Bu protein ilk olarak insülinle stimüle edilen FAO hepatoma hücrelerinde bulunmuştur. 1991'de saflaştırılmış ve cDNA'sı izole edilmiş ve klonlanmıştır. Daha sonra myeloid seri hücreleri, bazı lenfoid hücreler ve bazı tümör hücrelerinde, yapısı ve fonksiyonel grupları bakımından İRS–1'e benzeyen **İRS–2** bulunmuştur. Bunlardan başka İRS–3 ve İRS–4 türleri vardır. İRS–1 molekülü üzerinde 21 tane potansiyel tirozin fosforilasyon noktası vardır ve bunların bir kısmı, belirli kinazlar tarafından tanınabilecek motifler şeklindedir; ayrıca İRS-1, 30'dan fazla serin/treonin fosforilasyon noktası içerir. İnsülin sinyalinin hücresel etkilerini oluşturması ile ilgili başlıca yolaklar Şekil 77.4'te şematik olarak gösterilmiştir. İRS–1'in insülin reseptörünün aktivasyonu sonucu fosforile edilmiş noktaları (fosfotirozin ve onu çevreleyen aminoasid ardışımları), yüksek afiniteli bir şekilde, SH2 (src homoloji–2) alanı içeren hücresel proteinlere bağlanır. İRS–1, **SH2 alanı içeren birçok fonksiyonel proteini aktive eder.** Bunlardan en fazla inceleneni **fosfatidilinozitol (PtdİIns) 3'–kinaz** ve daha ufak ölçekte, fosfatidilinozitol 3,4–kinazdır. Bu kinazların aktivasyonu sonucu oluşan fosfatidilinozitol 3'–fosfat ve fosfatidilinozitol 3,4–bifosfat, fosfoinozitidaz (fosfolipaz C) gibi bilinen fosfolipazlarla hidrolize dayanıklıdır. PtdİIns 3'–kinaz, iki altbirimden (85kDa'lık **p85 α– düzenleyici proteini** ve 110 kDa'lık **p110 katalitik proteini**) oluşur ve hücre büyümesi üzerinde insülin ve IGF–I'in yaptığı uyarıya aracılık eder. İRS–1, p85 α'da tirozin fosforilasyonu yaparak, adı geçen kinazı aktive eder. İRS–1'in hücredeki etkisine aracılık eden, **SH2 alanı içeren daha birçok protein** olduğu sanılmaktadır. İRS–1 molekülündeki 20 tane potansiyel tirozin fosforilasyon bölgesinin her birinin, insülin'in çeşitli hücresel etkilerini oluşturmak üzere bu proteinlerden kendine özgü olanı ile



Şekil 77.3. İnsülin reseptörü (İRes) tarafından alınan insülin sinyalinin transdüklenmesi ve çeşitli etkiler ile ilgili yolaklar. Açıklamalar için metne bakınız (TK: tirozin kinaz (Myers, Jr. ve White, 1996'dan yararlanılarak hazırlanmıştır).

etkileşebileceği ileri sürülmüştür. Bu proteinlerden biri olan **GRB–2** (growth factor receptor–bound protein–2, **büyüme faktörü reseptörüne–bağlı protein–2**)'dir; bu protein'in İRS–1 tarafından aktivasyonu, **GTP bağlayan bir protein olan ras**'ın aktivasyonuna neden olur. ras üzerinden insülin reseptörü sinyalleme yolağı **DNA transkripsiyonu**nu etkiler; bu arada **hücre proliferasyonu**nu stimüle eder. Ras üzerinden olan sinyalleme yolağı, **glikojenle ilişkili protein fosfataz–1** (glycogen–associated protein phosphatase–1, PPG–1)'in aktivasyonu suretiyle, insülin tarafından yapılan glikojen sentaz stimülasyonunu da sağlar. İRS–1'in 1172 sayılı fosfotirozin grubuna bağlanan, iki SH2 alanı içeren bir protein tirozin fosfataz enzimi olan **SH–PTP2,** insülin sinyal transdükleme yolaklarının bir diğerini teşkil eder.

İnsülin'in, glikolitik yolağı, Na^+ /K^+ ATPaz'ı, amino asid alımını (uptake'ini) ve yağ asidi sentezini stimüle etmesinin de İRS–1 aracılığı ile olduğuna inanılmaktadır; İnsülin'in, **glukoz girişinin insüline bağımlı olduğu hedef hücre çeşitleri**nin membranında glukoz transportunu stimüle etmesinin, İRS–1'in fosfatidilinozitol 3'–kinaz aracılığı ile **fosfatildinozitol 3,4,5–trifosfat ($İP_3$)** oluşumunu artırması ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. İnsülin, sitoplazmada toplanmış **glukoz transportör (GLUT) moleküllerinin** hücre membranına geçmesini (translokasyonu) sağlayıp, onları çalışır hale getirir. Ayrıca GLUT 1'nin sentezini de artırır.

İRS–1 geni silinmiş (knock–out) farelerde, glukoz homeostazının bozulduğu, glukoza toleransın değiştiği ve hiperinsulinemi geliştiği bulunmuştur. Bu durumda pek belirgin bir diyabet oluşmaması, kaybolan İRS–1'in yerinin, kısmen İRS–2 tarafından tutulması ile açıklanmıştır.

İnsülin reseptörünün, insülin ile aktivasyonu ve otofosforilasyonu sonucu tetramerik reseptörün, **endositoz** olayı ile sitoplazma içine transferi (**internalizasyonu**) artar. Bu olayın **üç önemli sonucu** vardır: (i) Sitoplazma içinde insülin yıkılarak inaktive edilir; serbest kalan reseptör hücre membranına geri döner (**reseptör "recycling"i**) ve insülinle aktivasyona hazır hale gelir. (ii) İnsülin'in yaptığı stimülasyon uzun sürerse, internalize edilen reseptör sitoplazmada yıkılır; böylece membranda insülin reseptörü sıklığı azalır (reseptör "downregulation"u) ve hücrenin insüline yanıtı azalır. (iii) İnternalize edilen insülin reseptörü, tirozin kinaz olarak katalitik etkinliğini korur; bu nedenle reseptör internalizasyonu olayı, sinyal transdükleme görevi de yapar. Bazı hücrelerde reseptör internalizasyonunun, kısmen, reseptör otofosforilasyonu olmaksızın meydana geldiği bulunmuştur.

İnsülin reseptörü–insülin kompleksinin başlattığı postreseptör olay zincirinin (kaskadının) **ilk basamaklarını** teşkil eden sinyal transdükleme mekanizmaları yukarıda belirtildiği gibi çeşitlilik gösterir ve henüz kesin biçimde aydınlatılmamıştır. Ancak **postreseptör olay zincirinin son halkalarını** teşkil eden, insülinin metabolik olayları etkilemesinin altında yatan hücre–içi enzimler üzerindeki etkileri, aşağıda belirtildiği gibi, açık bir şekilde ortaya konulmuştur. İnsülin hücre içinde **fosfatazların** aktivasyonuna neden olarak, ara–metabolizmada rol oynayan bir dizi **interkonvertibl enzimlerin** defosforilasyonuna neden olur. Bu enzimler **defosforile durumda aktif** ve fosforile durumda inaktiftirler. Glukagon bu enzimleri fosforile eder. İnsülin tarafından **defosforilasyon suretiyle aktive edilen interkonvertibl enzimler** şunlardır:

Piruvat kinaz
Gliserol fosfat asiltransferaz
Piruvat dehidrojenaz
HMG–KoA (Hidroksimetilglutaril–KoA) redüktaz
Fosfofruktokinaz
Glikojen sentaz
Asetil–KoA karboksilaz

Öte yandan interkonvertibl enzimlerden **ikisi insülin ile defosforilasyon sonucu inaktif duruma getirilir;** bunlar **glikojen fosforilaz** ve yağ hücrelerinin **hormona duyarlı lipoprotein lipazıdır.** Bu iki enzim glukagon tarafından fosforile edilerek aktif duruma getirilir.

İnsülinin yukarıda yaptığı belirtilen: (i) glukoz ve iyon transportunda meydana getirdiği değişmeler, (ii) fosforilazların (kinazların) veya defosforilazların fosforile veya defosforile edilme olayları ile kovalent (kalıcı) şekilde modifikasyonları ve (iii) aşağıda belirtilen fosfoenolpiruvat karboksikinaz geninin transkripsiyonunun inhibisyonu gibi olaylar **saniyeler ve dakikalarla ölçülen kısa bir zamanda** meydana gelir.

İnsülinin hücre içinde belirli **enzimlerin ve diğer proteinlerin sentezini** artırmasına yol açan **genomik veya ribozomal etkiler görece geç gelişir.** İnsülin bazı enzimlerin sentezini ise azaltır. Protein sentezindeki değişiklikle ilişkili **transkripsiyon (genom)** ve **hem de çeviri (ribozom) düzeyindeki etkiler**de çekirdekteki ve ribozomlardaki fonksiyonel enzimlerin insülin tarafından fosforilasyonla aktive edilmesinin rol oynadığı sanılmaktadır. Transkripsiyon hızının değiştirilmesine bağlı insülin etkileri **birkaç saatlik bir gecikme** ile meydana gelirler. Üretimi insülin ile değiştirilen enzimlerin sentezi üzerinde glukagon ters yönde etki yapar. Bu nedenle sözkonusu enzimlerin yapımının artması (indüklenmesi) veya baskılanması (represyonu) insülin/glukagon oranına bağlıdır. Aşağıdaki enzimler bu oran yüksekse yani **insülin egemense indüklenir,** oran düşükse bunların sentezi baskılanır:

Glukokinaz	Asetil–KoA karboksilaz
Fosfofruktokinaz	HMG–KoA redüktaz
Piruvat kinaz	Glikojen sentaz

Bu enzimlerden sol sütundaki üçü hücrede glukoz yıkımını artırır. Aşağıdaki enzimler oran düşükse yani **insülin egemen değilse indüklenirler** ve oran yüksekse baskılanırlar:

Glukoz 6–fosfataz
Fosfoenolpiruvat karboksikinaz
Fruktoz 1,6–difosfataz

Bu üç enzim **glukoneojenezde** rol oynarlar.

İNSÜLİNİN ETKİLERİ

İnsülin genelde anabolik bir hormondur. Glukozun, yağların, proteinlerin ve nukleik asidlerin sentezine ve/veya depolanmasına yönelik metabolik reaksiyonları stimüle

TABLO 77.1

İnsülin'in bazı temel metabolik olaylar üzerindeki etkileri[1]

Metabolik olay	Etki	Metabolik olay	Etki
Glukoz metabolizması:		**Protein metabolizması:**	
Glikojenez	↑	Protein sentezi	↑
Glukoz oksidasyonu	↑	Glukoneojenez	↓
Glukoneojenez	↓	Proteoliz	↓
Glukojenoliz	↓	Üreojenez	↓
Ketojenez	↓		
Yağ metabolizması:		**Diğer maddelerin metabolizması:**	
Lipoliz	↓	ATP oluşumu	↑
Lipojenez	↑	DNA ve RNA oluşumu	↑

1. ↑: artırır; ↓: azaltır.

eder. Direkt veya indirekt olarak bütün organların çalışmasını etkiler. Pekçok endojen maddenin hücre membranında taşınmasını, membrandaki insülin reseptörlerini aktive etmek suretiyle düzenler. Temel metabolik olaylar üzerindeki etkileri Tablo 77.1'de gösterilmiştir. İnsülin'in etkilediği olaylardan bazıları, zıt yönde olmak üzere glukagon tarafından da kontrol edilir **(iki hormonlu/bihormonal kontrol)**. Ayrıca kortizol, tiroksin, büyüme hormonu, somatomedinler ve katekolaminler de bazı yerlerde anti–insülinik etkinlik gösterirler. İnsülin etkisinin derecesi, bu anti–insülinik hormonların etkinlik derecesine göre değişir. Anti–insülinik etkinlik gösteren hormonların temel metabolik olaylar üzerideki etkileri bu bölümün sonunda Tablo 77.2'de gösterilmiştir.

İnsülin'in glukoz, yağ ve protein metabolizması üzerinde belirgin etkileri vardır. Karaciğer, çizgili kaslar, myokard ve yağ dokusu hücrelerinin ara metabolizmasında önemli roller oynar. Aşağıda insülin'in etkileri, insülin eksikliğinin sonuçları ile birlikte belirtilmiştir.

Glukoz transportunun ve metabolizmasının düzenlenmesi: İnsülin hedef hücrelerde glukoz kullanımını artırır. Bu olayın temelini insülinin hedef hücre içine glukoz girişini (alımını) artırması teşkil eder.

Hücrelere glukoz girişi **kolaylaştırılmış difüzyon** olayı ile olur. Bu olayın insülin tarafından hızlandırılması, (i) hücre membranında **glukoz transportör** (taşıyıcı) **moleküllerinin (GLUT'ların)** sayısının artırılması ve (ii) hücre içine giren glukozun fosforilasyonunun (glukokinaz veya heksokinaz reaksiyonunun) aktive edilmesi sonucu intraselüler serbest glukoz düzeyinin düşürülmesi, ve böylece hücre dışı ile içi arasındaki "yokuş aşağı" glukoz konsantrasyon gradiyentinin yükseltilmesi suretiyle yapılır.

GLUT moleküllerinin 5 türü, hücrelerin 12 transmembranal segmentli, yaklaşık 50 kDa molekül ağırlıklı integral glikoproteinleridir. Çizgili kaslar, myokard, yağ dokusu hücreleri, meme bezi hücreleri ve fibroblastların membranında **insülinle uyarılan** glukoz transportörleri olan GLUT–1 ve GLUT–4 bulunur. GLUT–1 damar endotel hücrelerinde de bulunur; beyinde kapillerden doku içine glukoz girişi GLUT–1 aracılığı ile olur. İnsülin yokluğunda, bu iki GLUT türü hedef hücrelerin sitoplazması içindeki veziküller içinde yerleşmiştir; insülin etkisi altında hücre membranına enerjiye bağımlı bir **translokasyon olayı** ile transfer edilirler. İnsülin ortamdan çekilince tekrar sitoplazma içine dönerler. İnsülin, GLUT–1 ve GLUT–4'ün translokasyonunundan başka, sentezini de stimüle eder.

Çizgili kas ve yağ dokusu hücrelerinde insülin'in GLUT–4'ün sitoplazma içindeki veziküllerden hücre membranına translokasyonunun basamakları Şekil 77.4'te gösterilmiştir.

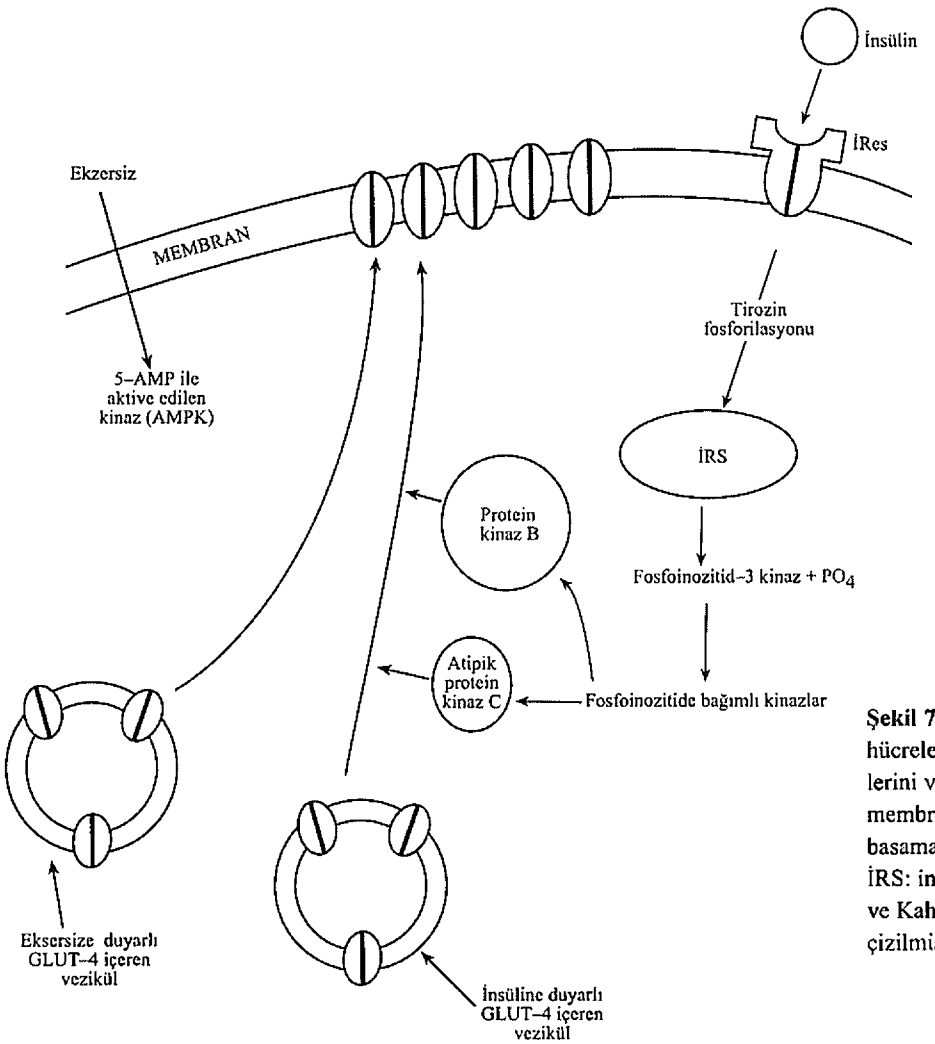
Besinsel glukozun barsak epitelinin apikal membranından **sitoplazmaya girmesi ve böbrekte proksimal tübüllerde reabsorpsiyonu, sodyuma–bağımlı glukoz transportörü (SGLT1)**'nun yaptığı **Na^+–glukoz kotransportu** ile olur (hücre içinin yaklaşık –50 mV negatif olması barsak lumeninden hücreye Na^+ ve onun yanında glukoz girmesini kolaylaştırır). Sitoplazmadaki glukoz, **bazolate-**

TABLO 77.2

İnsüline zıt yönde etki yapan (anti–insülinik) hormonların insandaki olası etkileri [1,2]

Hormon	İnsülin salıverilmesi	Kas glukoz uptake'i	Hepatik glikojenoliz	Glukoneojenez	Ketojenez	Lipoliz	Proteoliz
Glukagon	↑	–	↑	↑	↑	↑	–
Adrenalin	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↑
Büyüme hormonu	–	↓	–	↑	↑	↑	↓
Glukokortikodler	–	–	↑	↑	↑	↑	↑
Tiroid hormonları	–	–	↑	↑	↑	↑	↑

1. Ensinck ve Williams (1991)'den yararlanarak hazırlanmıştır.
2. ↑: artırır. ↓: azaltır. – : belirgin bir primer etkisi yoktur, glukoz düzeyini değiştirmek suretiyle veya diğer şekillerde sekonder etki yapabilir.



Şekil 77.4. Çizgili kas ve yağ dokusu hücrelerinde insülinin GLUT–4 moleküllerini veziküllerden sitoplazma membranına kaydırması olayının başlıca basamakları. İRes: insülin reseptörü; İRS: insülin reseptörü substratı (Stepherd ve Kahn, 1999'dan yararlanarak çizilmiştir).

ral membrandaki GLUT–2'nin yaptığı kolaylaştırılmış difüzyonla **kapiller kanına transfer** edilir.

Glukozun hücre içine kolaylaştırılmış difüzyonla girişini sağlayan membranal GLUT'ların yukarıda sayılan **GLUT–1 ve GLUT–4 dışında kalanlar** (barsak epitel hücrelerinin, karaciğer hücrelerinin ve pankreas beta hücrelerinin membranında yerleşmiş GLUT2 gibi), **insülinle stimüle edilmezler.** Bu nedenle karaciğer, pankreas beta hücreleri, beyin ve diğer yerlerdeki sinir hücreleri, retina hücreleri, alyuvarlar, böbrek tubulus hücreleri ve barsak mukoza hücreleri gibi hücrelerin içine glukozun girişi primer olarak **insüline bağımlı değildir.** Ancak bu hücrelerde serbest glukozu fosforile eden ve böylece glukoz konsantrasyon gradientini artırarak glukoz girişini ikincil olarak hızlandıran **heksokinaz enzim türlerinin sentezinin transkripsiyon düzeyinde artırılması insüline bağımlıdır.** Heksokinazın, çeşitli hücre türlerinde, sentezi tek bir gen tarafından düzenlenen **4 çeşidi** vardır (heksokinaz I, II, III ve IV). Glukoz metabolizmasında önemli rolü olan karaciğer hücrelerinde ve pankreas beta hücrelerinde bulunan 50 kDa molekül ağırlığındaki heksokinaz türü olan **heksokinaz IV (diğer adıyla glukokinaz), insüline bağımlıdır;** oysaki bu hücrelere kolaylaştırılmış difüzyonla glukoz girişini sağlayan GLUT2 yukarıda belirtildiği gibi insüline bağımlı değildir. İskelet kası, myokard ve yağ dokusu hücrelerinde bulunan 100 kDa molekül ağırlıklı heksokinaz II ve bu hücrelere glukoz girişini sağlayan GLUT4 de insüline bağımlıdır.

Yukarıda sözü edilen heksokinaz enzimleri hücre içinde glukozu 6 numaralı karbon atomu üzerinden fosfatlar ve bu olaya **heksokinaz** (karaciğerde glukokinaz) **reaksiyonu** denilir:

$$\text{Glukoz} + \text{ATP} \xrightarrow[Mg^{2+}]{\text{Glukokinaz}} \text{Glukoz} - 6 - \text{fosfat} + \text{ADP}$$

Bu olay tek yönlüdür ve oluşan glukoz–6–fosfat hücre membranından geçemediği için dışarı çıkamaz. Glukokinaz ve heksokinaz enziminin insülin tarafından indüklendiği gösterilmiştir.

Glukoz–6–fosfat karaciğer hücresinde, aşağıdaki dört olayla değişmeye uğrar:

(i) Büyük bir bölümü **glikoliz yolağına* girer** ve sitoplazma içinde anaerobik bir şekilde piruvat üzerinden

* Embden–Meyerhof yolağı diye de adlandırılır.

laktik aside yıkılır. Glikoliz esnasında oluşan enerji, ATP oluşumuna harcanır ve ATP şeklinde depolanır. Anabolik fazda **glikoliz** (glukoz–6–fosfatın piruvata dönüşmesi) stimüle edilir; katabolik fazda ise glikoliz inhibe edilir ve tersi olay olan glukoneojenez (piruvatın glukoz–6–fosfata dönüşmesi olayı) artırılır. Ancak anabolik fazda eskiden zannedilenin aksine glukoneojenez olayı durmuş değildir. Glikoliz sonucu oluşan piruvat, intrasellüler oksijenlenme yeterli olduğunda mitokondrilere girer ve orada trikarboksilik asid siklusuna katılır. Böylece daha fazla ATP oluşmasını sağlar. **Piruvat,** hücrede oksidasyonla enerji oluşturmak için çok önemli oksidatif yakıttır. Ayrıca piruvat; piruvat dehidrojenazla asetil–KoA'ya dönüşmek ve **trikarboksilik asid siklusu içinde sitrata dönüşmek** suretiyle, trigliserid ve kolesterol sentezine indirekt olarak katkıda bulunur. Bu olay karaciğerde anabolik fazda glukozdan yağ yapılmasının temelini oluşturur.

(ii) Glikojen yapımında (**glikojenez**'de) **kullanılır.** Ancak, karaciğer hücresinde glikojen yapımında kullanılan glukoz–6–fosfat'ın yaklaşık 1/3'ü barsaktan gelen besinsel glukozdur. Bu hücrelerde glikojen yapımında kullanılan glukozun büyük bir bölümünün (yaklaşık %70'inin) kaynağı ise, ekstrahepatik dokularda ve kısmen de karaciğer hücresinde glikoliz sırasında glukozdan oluşan **laktat**tır. Laktat karaciğerde **glukoneojenez yolağı** üzerinden glukoz–6–fosfata dönüşür. Aşağıda belirtildiği gibi **çizgili kaslarda** da glukoz doğrudan doğruya glukoz –6–fosfata dönüşerek glikojen yapımında kullanılır. Glikojen yapımının ilk basamağında glukoz–6–fosfat, önce glukoz–1–fosfata dönüştürülür ve sonra glukuronik asid yolağına girer ve uridindifosfoglukoz (UDPG)'ye çevrilir. UDPG, **glikojen sentaz** enziminin etkisiyle, oluşmakta olan glikojen molekülüne katılır. İnsülin, glikojen sentazı defosforile etmek suretiyle aktive eder. **Glikojen sentezindeki olaylar** aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

glukoz–6–fosfat → glukoz–1–fosfat → UDP–glukoz+$(glukoz)_n$ → UDP+$(glukoz)_{n+1}$

Sentez tamamlandığında ortaya çıkan **glikojen,** 270–3500 kDa molekül ağırlığı olan büyük bir glukoz polimeridir.

(iii) Glukoz–6–fosfat, **heksoz monofosfat şantı veya diğer adıyla pentoz–fosfat şantı (yolağı)** üzerinden **gliseraldehid–3–fosfat'a dönüşür.** Bu alternatif yolak hücrede NADPH oluşmasına önemli katkıda bulunur.

(iv) **Glukoz–6–fosfataz** enziminin etkisi altında **glukoza dönüşür.** Bu olaylar kısmen veya tamamen diğer hücrelerde de meydana gelir.

Sonuncu hariç yukarda sayılan olaylar **insülin tarafından hızlandırılırlar;** insülin eksikliğinde ise yavaşlamışlardır. İnsülinin, glikojen sentaz enzimi üzerindeki etkisi etraflı bir şekilde incelenmiştir. İnsülin karaciğer hücresindeki bu enzimin etkinliğini hem daha önce belirtilen şekilde aktive etmek ve hem de onun sentezini hızlandırmak yani indüksiyon suretiyle artırır. Yukarıdaki olaylardan sonuncusunu katalize eden **glukoz–6–fosfataz** enzimi insülin tarafından inhibe edilir; insülin'in bu etkisi, dolaylı olarak glikojen sentezini artırmasına yardımcı olur. İnsülin eksikliğinde bu enzim inhibisyondan kurtulur.

Glukoz–6–fosfattan glikojen oluşumu çizgili kas, myokard, yağ dokusu hücreleri ve diğer bazı hücrelerde de olur. İnsülin, bu yerlerdeki glikojen oluşumunu da artırır.

Glikojen yıkılması olayı (glikojenoliz) insülin tarafından inhibe edilir. Anabolik dönemde ortamda glukoz düzeyinin artması da **glikojen fosforilazı** inhibe ederek glikojenolizin inhibisyonuna katkıda bulunur. Glikojenoliz glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu tarafından aktive edilir. İnsülin, sayılan hormonların etkisini azaltır. **Karaciğer glikojeni,** glukoza yıkıldığından kan glukoz düzeyinin düzenlenmesine katkıda bulunur; glukoza değil laktik aside yıkılan **çizgili kas glikojeninin** böyle bir katkısı yoktur. Çizgili kas hücresinde glikojeni glukoza yıkan glukoz –6–fosfataz bulunmaz.

İnsülin tarafından etkilenen diğer bir olay **glukoneojenez**dir. Sadece karaciğer hücresinde meydana gelen bu olay **piruvattan ve amino asidlerden glukoz yapımı** olayıdır. Laktat piruvata dönüştürülür. Plazmada laktat, piruvata göre 10 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunur; başka bir deyişle laktat–piruvat ikilisinin ana öğesi laktattır. Karaciğer hücresinde glukozun glikolizle laktata ve onun da glukoneojenezle glukoza dönmesi **Cori siklusu** diye adlandırılır. Glukoneojenezde kullanılan laktatın önemli bir kaynağı çizgili kaslarda ve myokardda glikojenin yıkımı sonucu oluşan laktattır. Piruvatı glukoza dönüştüren **glukoneojenik enzimler** olan piruvat karboksilaz, fosfoenolpiruvat karboksikinaz, fruktoz 1,6–difosfataz ve glukoz 6–fosfataz'ın sentezi insülin tarafından baskılanır (glukagon tarafından ise indüklenir). İnsülin glikolitik enzimleri aktive ederken öte yandan **glukoneojenik enzimleri baskılamak suretiyle** "glukoneojenik–glikolitik gereksiz (futile) siklusu" önler. İnsülin eksikliğinde glukoneojenez hızlanmıştır ve bu durum hiperglisseminin nedenlerinden bir diğerini oluşturur. Diyabetli hastada bir günde idrarla atılan glukoz miktarı, vücuda giren miktardan bazen fazla olabilir; aradaki fazlalık, glukoneojenez sonucu oluşan glukoza bağlıdır. Çizgili kas ve myokard hücrelerinde glukoneojenik enzimler bulunmaz; bu nedenle yukarıda sayılan öncül maddelerden glukoz yapılmaz.

Yağ dokusu hücrelerinde glukoz, glikojenden başka yağ asidi ve trigliseridlere dönüştürülür. İnsülin bu olayı hızlandırır. İnsülin eksikliğinde glukozdan yağ yapımı azalmıştır.

İnsülin ile glukagon arasındaki dengenin durumuna göre, **glikoliz** ile onun tersi olan **piruvat kaynaklı glukoneojenez**den birinin diğerine göre **öne geçmesi,** 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfataz (FFKaz/FBFaz)'dan oluşan **iki-işlevli (bifonksiyonel) enzim sistemi** üzerinden sağlanır. Glukagon egemense kinaz etkinliği artar; olayın akışı glukoneojenez yönüne çevrilir. **Glukoneojenezin,** laktat–piruvat ikilisinden sonra gelen diğer bir **substratı, gliserol**dur; bu madde trigliserid hidrolizi sonucu oluşur ve glukoneojeneze katkısı azdır. Diğer bir substrat **amino asidler**dir. Bunların kaynağı çizgili kaslar ve myokard hücreleridir. İnsülin'in azalması ve olasılıkla kortizol, glukagon ve katekolamin düzeyinin artması bu yerlerde proteolizi aktive ederek amino asid (özellikle alanin ve glutamin) salıverilmesine neden olur. Amino asidlerin glukone-

ojeneze katkısı, **açlığın ileri döneminde** önem kazanır; ancak bir veya birkaç gün süren uzun açlık esnasında yakıt metabolizmasının daha önce belirtilen **"lipid rejimi"ne girmesiyle**, bu metabolizmanın glukoza, glukoneojeneze ve onun substratı olan amino asidlere gereksinimi azalır.

Diyabetli hastalarda hem **açlık hiperglisemisi** vardır ve hem de **postprandiyal (yemek–sonrası) hiperglisemi** sağlıklı bireylerdekinden daha fazladır. **Açlık sırasında** yani bazal durumda glukozun kandan hücrelere geçişinde **"insüline bağımlı olmayan alım (uptake)"** egemendir; bu durumda glukoz alımının ancak %30'u insüline bağımlı tiptedir. **Postprandiyal dönemde**, glukoz alımında normal olarak **"insüline bağımlı uptake"** egemen durumdadır; glukoz alımının %80–90'lık bir bölümü bu şekilde olur. Yukarıda açıklanan nedenlerle diyabetli hastalarda gözlenen açlık hiperglisemisinin ve postprandiyal aşırı hipergliseminin mekanizmaları farklıdır. Birincisi esas olarak **hiperglukagonemi** nedeniyle karaciğerde aşırı glukoz üretimine bağlıdır; ikincisi ise insülin eksikliği veya insülin rezistansı nedeniyle, hedef hücrelerde insüline–bağımlı glukoz alımının veya kullanımının azalmasına bağlıdır.

Hiperglisemi, tip 2 diyabet patojenezinin temelini teşkil eden insülin salgılanmasındaki fonksiyonel anormalliği ve hedef hücrelerdeki insülin **rezistansını şiddetlendirir** (**glukoz toksisitesi teorisi**); hiperglisemininin düzeltilmesi bu temel olaylarda iyileşmeye yol açar.

Yağ ve kolesterol metabolizması üzerine etkileri: İnsülin adipositlerde **trigliseridlerin serbest yağ asidlerine hidrolizi'ni (lipolizi)** sağlayan, **hormona duyarlı lipoprotein lipaz** enzimini baskı altında tutar. İnsülin eksikliğinde yağ dokusu hücrelerinde lipoliz olayı hızlanır ve plazmada serbest yağ asidleri düzeyi artar. Lipaz enzimi üzerinde katekolaminler, glukokortikoidler, büyüme hormonu ve tiroksin, **anti–insülinik etki** yaparlar: onun etkinliğini artırırlar. İnsülin etkisinin ve antagonizmanın siklik AMP üzerinde oluştuğu sanılmaktadır. İnsülin yağ hücresinde siklik AMP oluşumunu inhibe eder.

Yağ hücrelerinde ve karaciğer hücrelerinde **trigliseridlerin sentezi (lipojenez)**, insülin tarafından artırılır. Trigliseridlerin sentezi için karaciğer hücrelerinde ilkel madde olarak **asetil–KoA** kullanılır ve asetik asid molekülleri birbirine eklenmek suretiyle yağ asidleri sentez edilir (bkz. 44.Konu). İnsülin, trigliseridlerin sentezini aşağıda belirtilen temel etkileri ile artırır.

Glukozdan trigliserid sentezi esas olarak karaciğer hücrelerinde ve az miktarda adipositlerde olur ve insülin tarafından artırılır. **Glukoz kaynaklı lipojenez**, aşağıdaki basamaklardan geçmek suretiyle olur. Glikolizle glukoz, laktat/piruvat'a dönüştürülür. **Piruvat**, sitosoldan mitokondrilere geçer ve piruvat dehidrojenaz kompleksi tarafından **asetilkoenzim A**'ya (Asetil–Ko A, Ako A) dekarboksillenir. Ako A, oksaloasetatla kondense edilerek **sitrat sentaz** tarafından **sitrata** dönüştürülür. Sitratın bir kısmı mitokondriden sitosole geçerek orada tekrar Ako A'ya hidroliz edilir. Ako A, Ako A karboksilaz tarafından **malonil–Ko A**'ya dönüştürülür. AKo A'ya mitokondriler dışında, **yağ asidi sentaz** tarafından ardışık olarak (peşpeşe), **malonil–Ko A** eklenmesiyle **palmitik asid** ve ondan da **diğer uzun zincirli yağ asidleri** yapılır. Glukagon, AKo A'nın malonil–KoA'ya dönüşümünü inhibe ederek lipojenezi bozar. **Karaciğerde** yağ asidleri gliserolle esterleştirilerek **trigliseridlere** dönüştürülür ve onlar da **çok düşük dansiteli lipoproteinler**'e (ÇDDL'lere) katılırlar. ÇDDL'ler karaciğer hücrelerinden dolaşıma salıverilir ve kapillerden geçerken endotelin yüzeyindeki **lipoprotein lipaz** tarafından koparılan yağ asidleri **adipositlere** transfer edilerek orada tekrar trigliseridlere dönüştürülüp depolanırlar. Adipositler barsaktan gelen eksojen yağ asidlerini de aynı şekilde depolarlar.

İnsülin'in yağ metabolizması üzerinde **ikincil önemdeki etkileri** de vardır. Yukarıda sözü edilen endotele–bağlı lipoprotein lipaz'ın sentezini artırır. Yağ hücresi içinde "hormona duyarlı lipaz"ı inhibe ederek intraselüler lipolizi ve böylece yağ hücrelerinin boşalmasını engeller.

Trigliseridler enerjinin en verimli şekilde **depolanmasına** olanak verirler. Karbonhidrat veya proteinlerin 1 g'ının oksidasyonu 4 kilokalori enerji sağladığı halde, trigliseridlerin 1 g'ı 9 kilokalori sağlar. Yetmiş kg ağırlığında ve şişman olmayan normal bir erişkinde yağ dokusunda trigliserid şeklinde depolanan enerji yaklaşık 100.000 kilokaloriye eşdeğerdir.

Tip A insülin rezistansı olgularında görüldüğü gibi, plazmada serbest yağ asidi konsantrasyonu fazla artarsa hücrelere glukoz alımı ve hücre içinde glukoz kullanımı artar (**glukoz–serbest yağ asidi siklusu**); insüline rezistans ve hiperglisemi, sözkonusu olgularda bu mekanizma ile açıklanır. Bu durumda nikotinik asid vererek serbest yağ asidi düzeyinin düşürülmesi insülin rezistansını azaltır.

İnsülin, **hepatik kolesterojenezde** hız kısıtlayan kademeyi teşkil eden HMG–Ko A reduktazı stimüle ederek **kolesterol sentezini artırır** (bkz. 44.Konu).

Protein metabolizmasına etkileri: İnsülin eksikliğinde protein sentezi azalır, protein yıkımı ise artar. İnsülin hücre membranı üzerindeki permisif etkisiyle bazı amino asidleri özellikle karaciğerden geçerken az tutulan lösin, valin ve izolösin gibi dallanmış–zincirli (branched–chain) amino asidlerin, hücrelere girişini artırır. Bu, aşağıdaki diğer faktörlerle birlikte **insülin'in protein sentezini artırmasında** (**anabolizan etkisinde**) rol oynar. İnsülin hücrelerde: (i) mRNA ve tRNA sentezini artırır. (ii) Oksidatif fosforilasyonu ve dolayısıyla ATP oluşumunu artırarak amino asidlerin tRNA ile birleşmek suretiyle aktive edilmesini sağlar. (iii) Ribozomlarda peptid sentezini başlatan "başlama (initiation) kompleksleri"nin oluşumunu ve daha sonra amino asidlerin büyüyen peptid zincirine katılmasını kolaylaştırır. İnsülin'in protein sentezini artırıcı yöndeki etkileri, karaciğer ve çizgili kas hücreleri dahil pek çok hücre türünde gözlemlenmiştir. İnsülin'in diğer bir önemli etkisi protein yıkımını (**proteolizi**) **inhibe etmesidir**.

İnsülin eksikliğinde hücrelerde protein yıkımının artması sonucu oluşan ve birçok hücre türüne girmeleri ve orada peptid zincirine katılmaları engellenen amino asidler, karaciğerde deaminasyon ve oksidasyon sonucu **piru-**

vat, üre ve **amonyağa dönüşür.** Piruvat, glukoneojenez için öncül madde olarak kullanılır. Diyabetlilerde üre ve amonyak itrahı artar. Bu hastalarda yara iyileşmesindeki gecikmenin protein sentezindeki yavaşlamaya bağlı olduğu sanılmaktadır. Bu durum insülin tedavisi ile düzeltilebilir.

Ketojenez olayı ve insülinin antiketojenik etkisi: Diyabetli hastalarda veya aç kalmış normal bireylerde insülin eksikliği nedeniyle, glukagonun ketojenik etkisi insülin'in baskısından kurtulur. Sonuçta plazmada **keton cisimlerinin** (β–hidroksibutirik asid, asetoasetik asid ve aseton) düzeyi yükselir (**ketonemi**). Bu durum, özellikle Tip 1 diyabetlilerde görece sık görülen **diyabetik ketoasidozun** oluşmasına neden olacak kadar belirginleşebilir.

Ketoneminin birbiri ile ilgili üç nedeni vardır: (i) İnsülin yetersizliğinde, yağ dokusu hücrelerinde trigliseridlerden serbest yağ asidlerinin oluşumunun artması (lipoliz) sonucu bu hücrelerden kana bol miktarda serbest yağ asidleri geçer. Bunların büyük kısmı (2/3–3/4'ü) hücreler tarafından doğrudan yakıt olarak kullanılır. Kalan kısmı ise karaciğer hücreleri tarafından alınıp keton cisimlerine çevrilir. **(ii) Anaboiik dönemde** insülin salgısı yeterli ise karaciğerde keton cisimleri çok az sentez edilir; çünkü karaciğer hücresine giren serbest yağ asidleri esterleştirilerek trigliseridlere dönüştürülürler ve ÇDDL şeklinde dolaşıma salıverilirler. **İnsülin yetersizliğinde** ve bu arada katabolik faz esnasında ise **karaciğer hücresine** giren serbest yağ asidleri mitokondrilere girerek beta–oksidasyonla asetil–Ko A (AKo A)'ya çevrilirler. Serbest yağ asidleri **diğer hücrelere** de girip aynı şekilde oksidlenirler; fakat bu hücrelerde meydana gelen AKo A, trikarboksilik asid siklusuna girip su ve CO_2'e oksidlendiği ve böylece enerji üretiminde kullanıldığı halde katabolik fazda veya insülin yetersizliğinde karaciğer hücrelerinde bu, pek olmaz. Orada AKo A, **hidroksimetilglutaril–KoA siklusuna** girerek keton cisimlerine dönüşür. **(iii) Glukagon** AKo A'nın malonil KoA'ya dönüşümünü engelleyerek karaciğer hücresinde AKo A birikmesine yol açar; ayrıca yağ asidlerinin trigliseridlere dönüşümünde ara basamağı teşkil eden **yağlı (fatty) asil KoA**'yı, lipojenez yolağından oksidasyon yolağına çekmeye çalışan **karnitin palmitoiltransferaz I (CPT I)** enzimini, malonil–Ko A'nın inhibitör etkisinden kurtarır. Böylece yağ asidi oksidasyonunda hız kısıtlayan basamak **disinhibisyonla** stimüle edilmiş olur. Sonuç olarak **karaciğerde** yağ asidlerinden **aşırı miktarda keton cisimleri oluşur.** Kan dolaşımına dökülen bu maddeler glukozun düzeyi veya kullanımı azaldığında, santral sinir sistemi, iskelet kası, myokard ve diğer dokular tarafından enerji kaynağı olarak kullanılırlar.

Diğer etkiler: İnsülin, K^+ **iyonunun** hücre içine girişini artırır. Bu etkisi glukozun hücre içine girişinden bağımsızdır. Hiperkalemi hallerinin tedavisinde insülinin bu etkisinden yararlanılabilir (bkz. 49. Konu). Aynı şekilde Mg^{2+} 'un hücre içine girişini de artırır.

İnsülin etkisi altında **kanda fosfat düzeyi** düşer. Bu, insülin'in glukoz metabolizması üzerindeki etkisi sonucu hücre içinde fosfat kullanımının artmasına ve ekstraselüler sıvıdaki fosfatın hücreye çekilmesine bağlıdır.

İnsülin'in yukarıda belirtilen metabolik etkilerden bağımsız bir **mitojenik etkisi** de vardır. Bu, IGF'lerde de bulunan ortak etkidir. Mitojenik etki, polifosfoinozitidlerin oluşumunu katalize eden fosfatidilinozitol 3'–kinaz enziminin İRS–1 aracılığı ile aktivasyonuna ve ayrıca güçlü bir mitojen olan Ras onkoproteinin, Raf–1'i aktive ederek MAP (mitojenle–aktive edilen protein) **kinaz kaskadının** stimüle etmesine bağlıdır (Şekil 77.3).

Ara metabolizmanın kontrolu için insülin ve glukagon arasındaki etkileşme

Karaciğer, yağ dokusu ve çizgili kaslarda karbonhidrat, trigliserid ve protein yapımı ile ilgili enzimler insülin ve glukagon tarafından yukarıda belirtildiği gibi ters yönde etkilenirler. Biri tarafından aktive edilen bir enzim diğeri tarafından inhibe edilir; bunun tersi de geçerlidir. İnsülin'in karbonhidrat, trigliserid ve protein bilançosu bakımından anabolik etkinlik gösterip katabolizmayı inhibe etmesine karşılık glukagon katabolik etkinlik gösterir ve anabolizmayı inhibe eder. İnsülin depolanmayı teşvik ederken, glukagon yıkım ve yakımı körükler. Ara metabolizma olayları bakımından önemli olan faktör, adıgeçen iki hormonun tek başına yaptığı etkinlikten ziyade **insülin/glukagon oranıdır.** Yeterli besin alma durumunda insülin/glukagon oranı yüksektir ve insülin egemendir. Açlık veya diğer adıyla postabsorptif durumda ise bu oran düşer ve glukagon egemen duruma geçer. İki hormon arasındaki etkileşmeyle ilgili ilave bilgi 10. Baskıda verilmiştir (bkz. s.1190).

İNSÜLİN TÜRLERİ, İNSÜLİN MÜSTAHZARLARI VE UYGULANMASI

Tıpta kullanılan insülin müstahzarlarının bir kısmı, mezbahalarda kesilen **domuz ve/veya sığırların pankreaslarından** ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilirler. Domuz insülini, sığır insülinine oranla insanlarda daha az alerjenik olduğundan sadece domuz insülini içeren müstahzarlar sığır insülini içeren veya karma olan müstahzarlara tercih edilirler.

İnsülin müstahzarlarının kaynaklarına ve saflaştırılma derecelerine göre sınıflandırılması: Eskiden kullanılan ve rekristalize insülin veya **konvansiyonel insülin** denilen müstahzarlarda, günümüzdeki müstahzarlardan farklı olarak, insülin yaklaşık %90 oranında saflaştırılmıştı. % 10'luk kontaminasyon; insülin polimerleri, proinsülin, proinsülinden insüline geçerken oluşan ara–ürünler ve parçalanma ürünleri ile pankreas kaynaklı diğer peptidler olan VİP, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptid'den ibaretti.

Günümüzde ticari insülin türlerinin çoğunda, **Sephadex kromatografisine** tabi tutulmak suretiyle insülinden daha büyük moleküller tamamen veya büyük ölçüde elimine edilmiş ve insülin %99 oranında saflaştırılmıştır. Sephadex kromatografisi ile insülin preparatı üç komponente (a, b ve c komponentleri) (bkz. 8. Baskı 2. Cilt s. 1257) ayrılır. Saflaştırma işlemine **iyon–değişim (ion exchange) kromatografisi** yöntemini de eklemek suretiyle, yaklaşık olarak insülin büyüklüğünde moleküle sahip olmaları ne-

deniyle Sephadex kromatografisi ile uzaklaştırılamayan insülin türevlerinin de uzaklaştırılması mümkün olmuştur. Böylece **yüksek derecede saflaştırılmış (highly purified, HP) insülin preparatları** hazırlanmıştır; bunlar % 99'dan fazla insülin içerirler. HP insülin preparatları genellikle tek hayvan türünden hazırlanır. HP domuz insülini müstahzarları hayvansal kaynaklı insülin müstahzarları içinde en az lokal ve sistemik reaksiyon yapanlardır. HP insülin preparatları Türkiye'de pazarlanmıştır (Velosulin, İnsulatard ve Mixtard adlı Nordisk firmasına ait insülin preparatları gibi). Yüksek derecede saflaştırılmış insülin preparatları yeterli derecede stabil olduklarından, buzdolabı dışında, fazla sıcağa veya soğuğa maruz kalmamak koşuluyla, haftalarca saklanabilirler. Bu nokta gezideki hastalar için önemlidir.

İnsan insülini: İnsan insülini müstahzarları 1982'de ilk olarak İngiltere'de piyasaya çıkarılmıştır. İnsan insülininin amino asidlerden başlayarak sentezi 1963 yılında yapılmıştır; fakat maliyeti çok pahalı olduğu için bu yöntemin ticari değeri yoktur. **İki yöntemle** endüstriyel ölçüde insan insülini yapılmaktadır; bunun maliyeti, mezbaha kaynaklı pankreastan üretilene göre pek yüksek sayılmaz. Birinci yöntemde; domuz insülininde, insan insülininden farklı olan bir amino asid rezidüsü değiştirilmek (transpeptidasyon) suretiyle sentez yapılır. Bu yöntemle elde edilen insan insülinine **yarı–sentetik insan insülini** veya enzim–modifiye domuz insülini (enzyme modified porcine yani emp insülin) adı verilir. İkinci yöntemde **DNA rekombinasyonu teknolojisi** (recombinant DNA technology) sayesinde insülin geni klonlanmış E. coli bakterilerinin veya maya mantarlarının kültürlerinde A ve B zincirleri sentez ettirilir, sonra bu iki zincir birbirine eklenerek **rekombinant (biyosentetik) insan insülini** yapılır. Bu yöntem A.B.D. de Lilly ve Gentech firmaları tarafından geliştirilmiştir.

İlginç olarak, ilk denemeler insan insülininin, yüksek derecede saflaştırılmış ve daha ucuz olan domuz insülini müstahzarlarına göre, diyabetli hastalarda gliseminin kontrolu yönünden bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir; hatta, insan insülini, domuz insülinine göre biraz daha az etkin bulunmuştur (açlık kan şekerinin daha yüksek kalması gibi). Regüler insan insülini ciltaltına injekte edildiğinde, çözünürlüğünün fazlalığı nedeniyle hayvan kaynaklı insülinlerden biraz daha çabuk absorbe edilir. İnsan insülininin en önemli üstünlüğü **immünojenisitesinin daha düşük olmasıdır**. Bu nedenle diğer insülinlere alerji göstermiş olan veya böyle bir risk altında bulunan hastalarda, gebelik diyabeti veya cerrahi strese maruz kalma gibi geçici durumlarda ve ilk kez insülin tedavisi yapılacak hastalarda insan insülini tercih edilir. İnsan insülin ile antikor meydana gelmesi sonucu zamanla insüline rezistans oluşması sorunu da daha seyrek ortaya çıkar. Diğer insülinlerle tedavi edilip de anti–insülin antikor oluşan hastaların insan insülini ile tedaviye transferi durumunda antikorun kaybolma olasılığı fazla değildir. Az sayıda hastada, insan insülinine geçildiğinde **hipogliseminin uyarıcı belirtilerinin daha silik olduğu** saptanmıştır. Normal deneklerde eşdeğer miktarda insan ve domuz insülinini i.v. infüzyonla vererek yapılan denemelerde **domuz insülininin daha fazla** adrenalin ve noradrenalin deşarjı yaptığı, daha fazla sempatoadrenal semptoma neden olduğu, fakat nöroglikopenik semptomlar ve antiinsülinik hormonların salgılanmasının refleks olarak artması yönünden aralarında fark olmadığı bulunmuştur.

Yarı–sentetik ve biyosentetik insan insülininin regüler insülin, izofan insülin, lente ve ultralente insülin şeklindeki müstahzarları çıkarılmıştır. İnsan insülini müstahzarları ile, benzer nitelikteki yüksek derecede saflaştırılmış domuz insülini müstahzarları arasında fazla bir fiyat farkı yoktur.

Regüler ve modifiye edilmiş insülin müstahzarları ve uygulanmaları

İnsülin müstahzarları ya yukarıdaki şekillerde ve saflık derecelerinde hazırlanmış, **modifiye edilmemiş, kısa etkili insülin** içerirler ya da onun yapısına başka bir madde sokmak veya kristal büyüklüğünü değiştirmek suretiyle hazırlanan ve etki süresi daha uzun olan **modifiye insülinleri** içerirler (protamin çinko insülin, globin çinko insülin ve lente insülinler gibi). **Modifiye edilmemiş insülin'e, bayağı insülin (regüler insülin veya ordiner insülin)** adı verilir. İnsülin maddesinin elde edilmesi sırasında insülin genellikle çinko klorür içeren bir ortamda çöktürülür; böylece **kristal regüler insülin**, diğer adıyla kristal çinko insülin elde edilir. Kristaller, genellikle altı insülin molekülü içeren **heksamerler** şeklindedir. Çöktürme ortama çinko iyonu katılmadan yapılırsa amorf regüler insülin oluşur; günümüzde artık amorf regüler insülin kullanılmaz. Her heksamerde iki çinko iyonu bulunur ve bunlar insülin molekülü ile serbest karboksil grubu ve iki imidazol grubundan biri aracılığı ile bağlanmak suretiyle koordinasyon kompleksi yapar. Regüler insülin solüsyonları, modifiye insülin süspansiyonları gibi bulanık görünüşlü değil, berraktır. Regüler insüline **çözünür (solübl) insülin** adı da verilir.

İnsülin'in izoelektrik noktası 5.3–5.5'tur. Sudaki solüsyonunun pH'si bu değere yakınsa (pH 4.5 – 7 arası) insülin çöker. Bu pH aralığı dışında kalan asidik veya bazik ortamda insülin çözünmüş durumdadır. Bazik ortamda oldukça stabildir. İnsülin müstahzarları miyadlıdır; **miyadları** genellikle iki yıl kadardır.

İnjeksiyonluk regüler insülin solüsyonları eskiden **fosfat tamponu** ile pH = 3 olacak şekilde hazırlanırdı. 1970'lerin başından itibaren insülin'in kontaminasyon ürünlerinden temizlenmesine endüstriyel ölçüde olanak veren yöntemler geliştirilmesi sonucu, regüler insülin'in, pH'si 7 olduğu halde çökmeyen injeksiyonluk solüsyonu yapılmıştır; buna nötral insülin solüsyonu denilir. **Nötral regüler insülin** müstahzarı gerek injeksiyon yerinde ağrı ve gerekse diğer lokal reaksiyonları asidik insülin müstahzarlarına göre daha az yapar; ayrıca etkileri biraz daha çabuk başlayabilir. Asidik insülin preparatları artık kullanılmamaktadır; onların yerini nötral insülin preparatları almıştır.

Yukarıda belirtilen nitelikteki regüler insülin solüsyonu **ciltaltına** ve gerektiğinde **intravenöz** injekte edilir veya intravenöz infüzyon yapılır. Kas içine de uygulanabilir; fakat bu yol pratik değildir.

Modifiye insülinler, protamin çinko insülin ve lente insülinlerdir. Bunlar **uzun veya orta etki süreli** türlerdir. Diğer bir modifiye insülin türü olan globin çinko insülin artık kullanılmamaktadır. Çinko, kompleksin stabilitesini artırır ve etki süresini daha da uzatır. İnsülin'in protamin veya globin ile birleştirilmesi sonucu oluşan kompleksler, geniş bir pH aralığında suda çözünmezler ve süspansiyon oluştururlar. Bu preparatların pH'si (7.1–7.5) vücut sıvılarının pH'sine eşit veya ona yakındır. **Süspansiyon şeklindeki preparatlar i.v. verilmezler**, sadece cilt altına injekte edilirler. Doku içindeki injeksiyon yerinde insülin, **kompleksten yavaş olarak açığa çıkar** ve böylece yavaş absorbe edildiği için etki süresi uzar. İnsülinle kompleks oluşturmak için kullanılan protamin, Salmonide familyasındaki bazı balıkların sperminden elde edilen bazik bir polipeptiddir. İnsülin kompleksi süspansiyonlarında pH, regüler insülin solüsyonlarında olduğu gibi, fosfat tamponu kullanmak suretiyle ayarlanmıştır.

İnsülin, başka bir organik madde ile birleştirilmesine gerek kalmaksızın, **asetat tamponlu ortamda** aşırı miktarda çinko klorür (100 Ü insülin için 2 mg Zn^{2+}) karşısında büyük kristaller halinde çökebilir. Bu işlem, gene asetat tamponu ile, fakat daha az çinko klorür kullanılarak ve yüksek pH'de yapılırsa insülin, amorf çinko insülin partikülleri şeklinde çöker. Böylece elde edilen insülinlerden hazırlanan preparatlara **insülin çinko süspansiyonları veya lente insülinler** adı verilir. Bunların etki sürelerinin uzunluğu, protamin gibi başka bir yabancı protein katılarak sağlanmış olmadığından allerjik etkinlikleri daha azdır. Lente insülin müstahzarları, kendi aralarında veya regüler insülin ile aynı **injektörde karıştırılarak uygulanabilirler**; fakat fosfat tamponu içeren diğer modifiye insülin müstahzarları ile karıştırılamazlar. Lente insülinlerle hazırlanan müstahzarlar da süspansiyon şeklinde olduklarından **sadece ciltaltına injekte edilirler**; i.v. yoldan injekte edilmezler.

İnsülin'in injeksiyonluk solüsyonları ve süspansiyonları 10 ml solüsyon veya süspansiyon içeren, ağzı kauçukla kapatılmış viyaller içinde bulunurlar. Bunların ml'sindeki insülin miktarı, 100 Ü'dür. Eskiden beri kullanılan ml'de 40 ünite içeren müstahzarlar Türkiye'de 14.03.2000'den başlayarak piyasadan kaldırılmıştır. Yeni insülin müstahzarlarının ml'de eskilere göre 2.5 kez daha fazla insülin içerdiği unutulmamalıdır.

Bütün ticari insülin preparatları stabildirler. Her ne kadar buzdolabında saklanmaları gerekirse de oda sıcaklığında bir aya kadar tutulduklarında etkinliklerini pek kaybetmezler. İnsülin, intravenöz infüzyonla verilen sıvıların şişesi içine katıldığında, kısmen cam şişe çeperine ve kısmen de plastik boru çeperine bağlanır (sorpsiyon); böylece solüsyon içindeki insülin bazen %20'ye varan bir oranda eksilir. Ancak infüzyonu yapılan sıvı, protein içerirse, insülin proteine bağlanabileceği için yukarda belirtilen şekilde eksilme azalır.

Önceden karıştırılmış ("premixed") insülin müstahzarları: Yakın zamana kadar NPH insülin ve regüler insülin'in kombine kullanılışı, injeksiyondan önce bunların kendi viyallerinden uygun miktarda çekilerek injektör içinde karıştırılması suretiyle yapılırdı. Artık insülinin flakon şeklindeki üretimi sırasında önceden karıştırılarak hazırlanmış ve "NPH: regüler insülin oranı" 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50 vb. olan insülin solüsyonları pazarlanmıştır.

İnsülin'in injeksiyonu: İnsülin polipeptid yapısında olduğundan ağız yolundan alındığında mide–barsak kanalında sindirilir. Sadece parenteral yoldan kullanılır. Burun mukozasından absorbe edilebilir; bu yoldan uygulanan insülin preparatı **(spreyi)** insanda denenmektedir. Modifiye edilmemiş insülin preparatlarının etki süresi kısa olmakla beraber bunlar 200 Ü veya daha fazlası gibi yüksek dozda ciltaltına injekte edilirlerse etki süresi modifiye insülinlerinkine yaklaşır. Kısa etki süreli insülin'in dozu arttıkça, etkinin maksimuma erişme süresi ve devam süresi o oranda uzar.

Daha önce belirtildiği gibi, insülin solüsyonları acil durumlar dışında ve insülin süspansiyonları her zaman **ciltaltına injekte edilirler.** İnsülin'in ciltaltına injeksiyonu, kolda, göbek altında olmak üzere karında, uyluğun önyüzünde ve gerekirse herhangi bir yerde yapılabilir. Absorpsiyon hızı bölgeye göre biraz değişiklik gösterir. İstirahat halindeki bir kimsede en hızlı absorpsiyon, karın derisi altına injekte edildiği zaman olur. Yürüyen veya bacakların hareketini gerektiren başka türlü egzersiz yapan kimsede uyluk bölgesinde ciltaltından absorpsiyon belirgin şekilde hızlanır.

İnsülin injeksiyonu, **özel insülin injektörü** ile veya **insülin injeksiyon kalemi** (NovoPen vb. gibi) ile yapılmalıdır. İnsülin injeksiyon kalemleri, injekte edilecek insülin dozunu önceden işaretlemek için bir ayar düğmesi ve ayrıca, kalem injeksiyon için hazırlanıp iğnesi cilt altına yerleştirildikten sonra hastanın kendi kendine injeksiyon yapması (self–injeksiyon) için bir tetik içerir. Kalem içine 100 Ü/ml insülinden 3 ml içeren bir **kartuş** (Penfill, Prefill gibi) yerleştirilir ve kalemin ucuna silikonla kaplı özel ince hipodermik iğne (NovoFine, Unifine gibi) takılarak kalem injeksiyona hazırlanır.

İnsülin'in vücut dışında taşınan **pilli pompalar** aracılığı ile önceden programlanmış bir hızda gün boyu ciltaltına, i.v. veya intraperitoneal olarak sabit hızda sürekli infüzyonu yapılabilir; otomatik olarak sürekli verilen kısa etkili insüline ilave olarak, hasta düğmeye basmak suretiyle yemeklerden önce belirli miktarda insülini, karbonhidrat kalori sayımı yaparak bolus tarzında hızlı injekte eder. Pompanın insülin solüsyonu içeren kartuşunu belirli aralarla (iki hafta gibi) değiştirmek gerekir. Bu pompaların boyutları (yaklaşık cep telefonu kadar), elbise altında dışardan farkedilmeyecek ve hastayı rahatsız etmeyecek kadar küçültülmüştür. Yapay pankreas denilen **bilgisayarlı pompalar**da yapılmıştır; bunlar bir sensor aracılığı ile kan glukoz düzeyini izleyerek injeksiyon hızını glisemideki değişmelere göre sürekli ayarlar.

İnsülin analogları

Kısa etkili analoglar. İnsan insülini molekülünde belirli amino asidlerin yerine başkalarını sokmak suretiyle yapılan yapı–etki araştırmaları sonucunda elde edilen üç insülin, insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin tıbbi kullanıma girmiştir. **İnsülin lispro** insan insülininin B zincirinde 28 ve 29 numaralı pozisyonlardaki lizin ve prolin'in birbiriyle yer değiştirmesi suretiyle elde edilir. **İnsülin aspart,** insülin molekülündeki bir amino asidi aspartik asidle değiştirmek suretiyle elde edilir. İlk iki insülin s.k. veya i.v., **insülin glulisin** sadece s.k. uygulanır. Her üç insülinin de ciltaltından injeksiyonunun ardından etkileri, regüler insülininkine göre **daha erken başlar** ve **daha kısa sürer.** Bu nedenle bu üç analog yemekten önce s.k. injekte edildiğinde yemek–sonrası (postprandiyal) hiperglisemi, regüler insülin injeksiyonuna kıyasla daha düşük olur; ancak açlık glisemisi ve daha sonraki yemekten önceki preprandiyal glisemi biraz daha yüksek olur. Analog insülinler glisemisini yemek bazında veya gerektiği zaman insülin vermek suretiyle kontrol etmek isteyen görece hafif olgular için elverişli olabilirler. Ayrıca, yemek sırasında ve hatta yemekten sonra da uygulanabilmeleri nedeniyle hastalar tarafından daha fazla benimsendikleri ve hasta uyuncunun regüler insüline göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Genel olarak kısa etkili analogların etkileri 5-15 dakikada başlar, 30-90 dakikada maksimuma erişir, etkinin süresi toplam 3-5 saattir.

Uzun etkili analoglar. İnsülinin B zincirinin karboksi terminalinin 2 arjinin rezidüsü ile uzatılması ve A21 pozisyonundaki arjininin, glisin ile yer değiştirmesi sonucu elde edilen **"insülin glarjin",** ABD ve Avrupa'da 2000 yılında ve daha sonra Türkiyede ruhsatlandırılmıştır. Bu yapısal değişiklikle oluşturulan yeni analog, nötral doku pH'sında daha az çözünür. İnsülin molekülünün heksamer şeklinde stabilizasyonu, injeksiyon bölgesinde çözünme ve absorpsiyonu geciktirir. Böylece sağlıklı bireylerde doğal insülinle olana benzer şekilde görece sabit bir bazal insulin düzeyi sağlanır. Insülin glarjin, günlük tek doz injeksiyonla, **insülin doruğu ("pik"/tepe düzey) göstermeksizin** 24 saat glukoz düşürücü etki yaratır. İnsülin glarjin, diğer müstahzarlarla **asla karıştırılmamalıdır.**

İnsülinin etkisini uzatmanın bir diğer yolu da insülin molekülünü albümine bağlanma özelliği olan **esterleştirilmemiş yağ asidleriyle birleştirmek**tir. İnsülinin bu şekilde, albumine bağlanması, molekülün absorpsiyonunu geciktirerek etkisini uzatabilir. İnsülin molekülünün yağ asidleriyle birleştirilmesi (açilasyon), genellikle B29 pozisyonundaki lizinin yan zinciri üzerinden gerçekleştirilir. Bu şekilde yapılan **insulin detemir**'in, NPH insüline göre etkisi daha yavaş başlayan ve uzun süre devam eden bir analog olduğu saptanmıştır. İnsülin glarjinin aksine, bu analog ile insülin doruğu (piki) gözlenmektedir; fakat pek belirgin değildir. Toplam etki süresi, insulin glarjinden biraz daha kısadır (16-20 saat). Bu analog da rutin kullanım için FDA onayı almıştır, ülkemizde de ruhsatlıdır.

İnsülin preparatlarının etki sürelerine göre sınıflandırılması

İnsülin preparatları etki sürelerine göre **kısa etkili, uzun etkili** ve **orta etkili** olarak üç gruba ayrılırlar. Bu üç **grup** arasında sadece etkinin devam süresi bakımından değil, fakat doğal olarak, etkinin başlama süresi ve doruğa erişme süresi bakımından da fark vardır. Şurası vurgulanmalıdır ki **bu süreler yaklaşık değerler**dir ve hastadan hastaya büyük ölçüde farklılık gösterirler. Ayrıca belirli bir hastada dozun büyüklüğüne, injeksiyon bölgesine, ekzersiz derecesine ve bazen kanda dolaşan anti–insülin antikorların afinitesine göre ve tam olarak bilinmeyen diğer bazı faktörlere göre farklılık gösterebilirler. Yeni geliştirilip kullanıma giren insülin glarjin ve insülin detemir gibi uzun süreli insülin analoglarının kan düzeyinin veya kan glukoz düzeyinde yaptıkları düşmenin zamana göre seyri, yukarda değinildiği gibi, doruk nokta göstermez.

Kısa etkili insülin preparatları

Etkileri ciltaltından injekte edildikten en geç 30 dak sonra başlar ve preparatın türüne göre 5–16 saat arasında değişen bir süre devam eder. Bunlardan biri nötral regüler insülin, diğeri semilente insülindir.

Nötral regüler insülin: Berrak solüsyon halindedir. Solüsyonun pH'si 7'dir. Ciltaltından injekte edilir. **İntravenöz verilebilen tek insülin türüdür.** Modifiye insülin preparatları da (orta ve uzun süreli insülinler) aynı pH'de olduğu için, onlarla istenilen her oranda karıştırılabilir. İnjeksiyon yerinde diğer regüler insülinlere (örneğin artık kullanılmayan asid solüsyon şeklindeki amorf veya kristal regüler insülinlere) göre daha az tahriş yapar. Nötral regü-

TABLO 77.3

İnsülin preparatlarının etki sürelerine göre sınıflandırılması ve bazı özellikleri

Tür	Preparat	Etkinin başlama süresi	Doruğa erişme (sa)	Yaklaşık devam süresi (sa)	Karışabilme
Kısa etkili[1]	Nötral regüler insülin	15–30 dak	1–3	5–7	Hepsi ile
	Semilente insülin	30–60 dak	4–6	12–16	Sadece lente'lerle ve regüler ile
Orta etkili	İzofan insülin (NPH insülin)	2–4 sa	8–10	18–24	Regüler ile
	Karma lente insülin	2–4 sa	8–10	18–24	Regüler ile ve lente'lerle
Uzun etkili	Protamin çinko insülin	7 sa	16–18	32–36	Regüler ile
	Ultralente insülin	7 sa	8–14	25–36	Regüler ile ve lente'lerle

1. Kısa etkili olan nötral regüler insülin solüsyon şeklindedir ve i.v. verilebilir; semilente insülin süspansiyon şeklindedir ve i.v. verilemez. Orta ve uzun etkili olanların hepsi de süspansiyon şeklindedirler ve i.v. verilemezler.

ler insülin'in glisemi üzerindeki etkisi ciltaltına injeksiyondan 30-60 dakika sonra başlar. 2–4 saatte doruk düzeye erişir ve etkisinin devam süresi 5–8 saattir. İntramüsküler de verilebilir. İntravenöz verildiğinde etkisi 30 dakika içinde geçer; onun için bu yoldan i.v. infüzyonla verilmeye elverişlidir. Ketoasidoz tedavisi ve cerrahi girişim sırasında kullanılabilecek en uygun insülin türüdür ve bu yoldan verilir. Aynı şırınga içinde %50'den daha düşük oranda olmak koşuluyla, orta etkili bir insülin preparatı ile karıştırılırsa etki süresi ile ilgili parametrelerde belirgin bir değişme olmaz.

Semilente insülin veya çabuk etkili insülin çinko süspansiyonu: Amorf lente insülin preparatıdır. Solüsyonu bulanıktır. Etki süresi, kısa etki süreli diğer insülinlerinkinden daha uzundur. Sadece diğer lente insülinlerle ve regüler insülin ile karıştırılabilir.

Uzun etkili insülin preparatları

Etkileri geç başlar ve yaklaşık 36 saate kadar devam eder.

Protamin çinko insülin: Oldukça fazla çinko içerir (100 Ü insülin için yaklaşık 0.25 mg). İçindeki protamin miktarı insülini nötralize etmek için gerekenin üstündedir. Bu nedenle serbest protamin içerir. Regüler insülinle karışımı bekletilirse, protamin'in fazlası bu insülinle birleşir ve kısa süreli regüler insülinden beklenen çabuk etki gelişmez. Bunun için protamin çinko insülinle birlikte adı geçen kısa süreli insülin preparatlarını vermek gerekirse ya ayrı yerlere injekte edilirler veya karıştırma injeksiyondan hemen önce yapılır. Protamin çinko insülinin etkisi, injeksiyondan 7 saat sonra başlar. Bu preparat, glukozüriyi 24 saat boyunca ortadan kaldıracak dozda verilirse, genellikle bu sürenin sonuna doğru belirgin hipoglisemi yapar. Bu nedenle kısa etkili bir insülin preparatı ile birlikte azaltılmış dozda verilir. Etki süresinin 24 saatin üstünde (36 saat) olması pratikte sakınca teşkil eder. Bu tür insülin preparatı fazla kullanılmaz.

Ultralente insülin: En uzun etkili kristal lente insülin süspansiyonudur. İnsülinden başka bir yabancı protein içermediği için, kombine insülin preparatlarına göre alerjenliği daha azdır. Semilente ve kısa etkili süreli diğer insülinlerle karıştırılabilir.

Orta süre etkili insülin preparatları

Etkileri injeksiyondan iki saat sonra başlar ve 18–24 saat kadar sürer. Sık kullanılan modifiye insülinler bu gruptakilerdir.

İzofan insülin (nötral protamin Hagedorn insülin, NPH insülin): İnsülini nötralize etmeye ancak yetecek kadar protamin içeren ve olağan protamin çinko insüline göre çok daha az çinko ile hazırlanan insülin preparatıdır. Gerçekte bir protamin çinko insülin türü olmasına karşın serbest protamin içermediği için, daha kısa etkili nötral regüler insülinle kolayca karıştırılabilir. En sık kullanılan modifiye insülin türüdür.

Karma lente insülin: Lente insülinlerin iki türünün karışımından ibarettir. % 70 oranında ultralente ve % 30 oranında amorf semilente insülin içerir. Yabancı protein içermez.

İnsülinlerin karıştırılması: İleride diyabetin insülinle tedavisine değinilen bölümde belirtildiği gibi regüler insülin ve modifiye insülin preparatları belirli oranlarda aynı injektörle karıştırılarak ciltaltına injekte edilebilirler. Kural olarak injektöre önce regüler insülin ve sonra modifiye insülin çekilir. Önceden karıştırılmış müstahzarların çıkması, bu şekildeki bir uygulamanın gereğini azaltmıştır (bkz. 10. Baskı, s.1194).

İNSÜLİN TEDAVİSİNİN YAN TESİRLERİ

Hipoglisemi: İnsülin tedavisinin en sık görülen yan tesiridir; tip 1 diyabetlilerde, tip 2 diyabetlilere göre daha sık ortaya çıkar. Bazen oral antidiabetik (sulfonilüre grubu) ilaç alanlarda da (özellikle yaşlı hastalarda klorpropamid veya glibenklamid gibi uzun etkili ilaçlar verilirse ya da karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik ediyorsa) olur; bu nokta bilinmezse insülin almayan bu tür hastalarda hipoglisemi komasından kuşkulanılmaz, tedavi yapılmaz ve sonuçta ölüm oranı artar.

Birçok inceleme yeterli dozda insülin ile tedavi edilen hastalarda ortalama 2 haftada bir, minör semptomatik hipoglisemi epizodlarının meydana geldiğini, bilinç kaybı gösteren hipoglisemi komasının ise 4 veya 5 hastadan birinde yılda ortalama bir kez ortaya çıktığını göstermiştir. **Asemptomatik** koma gece uyku sırasında görece sık görülür. İnsüline bağımlı diyabetlilerdeki bütün ölümlerin %3–5'inin hipoglisemi komasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Yukarıda belirtildiği gibi, sülfonilürelere bağlı koma ile yatırılan yaşlı hastalarda ölüm oranı görece yüksektir. Tip 1 diyabetlilerde hipoglisemi, insülin dozu ile **besin ve ekzersiz arasındaki dengesizlik**ten ileri gelir. Yemeğin atlanması ve gecikmesi veya olağan-dışı fazla ekzersiz, bu hastalarda hipogliseminin en sık görülen nedenidir. İnsülin absorpsiyonunun bir günden diğerine değişiklik göstermesi, fazla antijenik insülinlerin kullanılması (eskiden), alkol alışkanlığı ve karaciğer hastalığı da hipoglisemi gelişmesine katkıda bulunur. Hayvan insülininden insan insülinine geçilmesinin, ikaz edici belirtileri azaltması nedeniyle hipoglisemi insidensini artırdığı bazı incelemelerde bulunmuştur. **Beta–blokör ilaç alınması** da hipogliseminin ikaz edici belirtilerini ve insidensini artırır.

Belirtiler, kan glukoz düzeyinin düşme hızına göre değişir. Bunların belirgin hale gelmesi için gliseminin 50–60 mg/dl'nin altına inmesi gerekir. Glisemi 35 mg/dl'nin altına düştüğünde **konvülsiyonlar** oluşur. İleri derecede hiperglisemisi olan ve uzun süre tedavi görmemiş hastalarda hücreler yüksek glukoz düzeyine adapte oldukları için bunlarda insülin tedavisine başlandığında hipoglisemi belirtileri yukarıda anılan değerin üstündeki konsantrasyonda bile belirebilirler. Klinik belirtilerin başlıcaları **otonom sinir sistemi stimülasyonuna bağlı olanlar ve nöroglikopeniye bağlı SSS belirtileri olarak** ikiye ayrılır. **Düşme çabuk olduysa,** refleks sempatik hiperaktivite belirtileri egemen durumdadır. Sempatik sinir stimülasyonu ve adrenal medulladan adrenalin salıverilmesi sonucu taşikardi, terleme, kan basıncı yükselmesi, titreme, sinirlilik gibi belirtiler gelişir. Açlık ve halsizlik duyumsanır. Seyrek olarak parasempatik eksitasyon belirtileri (bradikardi gibi) görülebilir. **Glukoz düzeyi yavaş düşerse,** beyin hücrelerinin

yakıt gereksinmesinin, yeterince karşılanamamasına ait belirtiler tabloya egemen olur. Yukarıdaki belirtilere eşlik eden SSS belirtileri şunlardır: başağrısı, mental konfüzyon, abuk sabuk konuşma, görme bulanıklığı ve diplopi, amnezi ve motor koordinasyon bozukluğu. Glisemideki düşme devam ederse, nihayet koma ve konvülsiyonlar gelişir; bu son belirtiler nadiren, ön belirtiler belirgin hale geçmeden, birden gelişebilirler.

Hipoglisemi uzun sürerse beyinde organik lezyon gelişir. Koma ve konvülsiyon oluşturacak derecede hipoglisemi olmuş ve hasta kurtulmuşsa parkinsonizm, epilepsi, hemiparezi, ataksi, mental retardasyon gibi kalıcı bozukluklar ortaya çıkabilir.

Hipoglisemi komasının tedavisine başlamadan önce, bunun **diyabet komasından (diyabetik ketoasidozdan) ayırt edilmesi** gerekir. Bu iki durumun ayırt edilmesine yarayan bazı belirtiler Tablo 77.5'te gösterilmiştir. Ayırıcı tanıda şüpheye düşülürse hastaya i.v. glukoz verilir; bu, hipoglisemi komasında çabuk başlayan bir açılmaya neden olur. Diyabet komasında ise hastanın durumunu değiştirmez ve belirgin bir zararlı etki de yapmaz. Diyabetik ketoasidozun tedavisi için insülin kullanılır; bu, hipoglisemi komasında durumu daha da kötüleştirir.

Hipogliseminin fazla ilerlemeden, çabuk tedavi edilmesi **beyin zedelenmesini önlemek** yönünden önemlidir. Hipoglisemi nöbetinin tedavisinde **eskiden beri kullanılan yöntem** i.v. injeksiyonla 25-50 ml **%50'lik glukoz solüsyonu** verilmesidir; uygulama büyük bir vene kalın iğne sokularak yapılmalı ve doku tahrişini önlemek için solüsyonun dokuya kaçması önlenmelidir. Daha düşük yüzdeli glukoz solüsyonları, büyük hacimde verilmelerinin gerekmesi nedeniyle tavsiye edilmez. Bu uygulama, bilincin (eğer bilinçsizlik saatlerce sürüp de beyin zedelenmesine yol açmamışsa), hemen normale dönmesini sağlar. Bunun ardından ağızdan karbonhidrat verilir veya devamlı i.v. infüzyonla 100–200 ml/ saat hızında % 10'luk glukoz solüsyonu verilir; bu son uygulama uzun etkili insülin veya uzun etkili sulfonilürelere bağlı hipoglisemide önem kazanır. Bilinci kaybolmuş hastalarda i.v. glukoz solüsyonu verme olanağı yoksa, ufak miktarda bal veya şurup, ağız mukozasına sürülerek uygulanabilir; ayrıca bunların 30 ml'si 500 ml ılık suda çözülerek rektal yoldan lavman şeklinde verilebilir. **İkinci yöntem**, i.v. veya i.m. olarak 0.5 mg (çocuklarda 0.25 mg) **glukagon** injeksiyonudur. Bazı kaynaklarda glukagon'un 1 mg dozunda verilmesi tavsiye edilirse de bu doz 2–4 saat sonra başlayan bulantı ve kusmaya neden olur. Glukagon injeksiyonu karaciğer glikojenini mobilize ederek hipoglisemiyi düzeltir ve bilinci normale döndürür; glukagonun etkisi kısa sürdüğünden düzelmeyi sürdürmek için ağızdan karbonhidrat verilmelidir. Glukagon injeksiyonu i.v. glukoz injeksiyonuna göre daha kolay bir işlemdir. Bu nedenle hastane dışındaki tedavide, epileptik nöbeti olanlarda veya damarına kolay girilemeyenlerde tercih edilir. Tip 1 diyabetli hastaların yakınlarının glukagon ampulu bulundurması ve injeksiyonunu öğrenmesi tavsiye edilir. Eskiden hipoglisemi nöbetinin tedavisinde s.k. adrenalin injeksiyonu da tavsiye edilirdi; ancak bunun bir yararı olmaz; daha önce adrenal medulladan salıverilen endojen adrenalin bu maddenin yapabileceği kadar glikojenoliz oluşturmuştur. Bu nedenle dışardan verilen adrenalinden daha fazla bir etki beklenemez. Koma başladıktan sonra 45 dakikadan uzun bir süre geçmişse karaciğerde glikojen deposu ileri derecede boşalmış olduğundan glukagon da etkisiz kalabilir.

Posthipoglisemik hiperglisemi (rebound hiperglisemi, Somogyi fenomeni): Aşırı dozda insülin verilmesi sonucu oluşan hipoglisemi; asemptomatik nitelikte olsa bile zıt düzenleyici hormonların salgılanmasını artırarak, **hipoglisemiyi izleyen ("rebound") hiperglisemiye** neden olabilir; bununla birlikte hiperketonemi gelişebilir. Bu durum **özellikle Tip 1 diyabet olgularında** ortaya çıkar. Hipogliseminin tetiklediği hiperglisemi diyabetli olmayanlarda veya tip 2 diyabetliler gibi insülin rezervi bulunan kimselerde refleksle ilave endojen insülin salıverilmesi suretiyle önlenebilir. Pankreasta insülin rezervi olmayan tip 1 diyabetlilerde ise bu düzelme yapılamaz. Hipergliseminin, esas olarak adrenalin ve büyüme hormonu salgılanmasının artırılmasına bağlı olduğu bulunmuştur. Bu hormonların salıverilmekte olduğu sırada, son doz insülin'in sağladığı insülin plazma düzeyinin düşmekte olması, hiperglisemi üzerinde artırıcı etki yapar. Beta-adrenerjik bloke edici ilaç verilmesi veya büyüme hormonu salıverilmesinin inhibe edilmesi rebound hiperglisemiyi hafifletir. Hiperglisemi gün içinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Tip 1 diyabetlilerde asemptomatik gece hipoglisemisi pek seyrek olmadığından, bu durumda hiperglisemi sabahleyin ortaya çıkabilir; bunu şafak fenomeninden ayırt edilmesi gerekir.

Tedavi için, olayı tetikleyen hipogliseminin ortadan kaldırılması amaçlanır. Bunun için insülin dozu azaltılır

TABLO 77.4

Hipogliseminin başlıca belirtileri

Otonomik (adrenerjik) sistemle ilgili	SSS ile ilgili	
Taşikardi[1]	Başağrısı	Diplopi
Palpitasyon	Acıkma	Amnezi
Terleme	Halsizlik	Motor koordinasyon bozukluğu
Titreme	Mental konfüzyon	Konvülsiyonlar
Sinirlilik	Letarji	Koma
Anksiyete	Abuk sabuk konuşma	
Bazen kan basıncı yükselmesi	Görme bulanıklığı	

1. Seyrek olarak bradikardi olabilir.

TABLO 77.5

Hipoglisemi ve diyabet (ketoasidoz) komasının klinik belirtilere göre ayırıcı tanısı

Parametre	Hipoglisemi	Ketoasidoz
Nefesin aseton kokması	Yok veya az	Çok belirgin
Cilt	Islak ve soluk	Kuru ve kızarmış, turgor azalmış
Solunum	Derinliği normal, düzensiz	Derin ve düzenli (Kussmaul solunumu)
Kan basıncı	Normal veya yükselmiş	Hipotansiyon
Nabız	Dolgun ve hızlı (bazen bradikardi)	Zayıf ve hızlı
Pupilla	Midriyazis	Normal veya miyozis
Tremor	Var	Yok
Babinski işareti	Pozitif (genellikle)	Negatif
Laboratuvar bulguları		
Glisemi	Düşmüş	Artmış
Glukozüri	Yok	Fazla

veya diyetle karbonhidrat alımının gün içindeki dağılımı ayarlanır.

Alerjik reaksiyon: Çeşitli insülin müstahzarları; insülin'in kendisi veya içindeki hayvansal kaynaklı insülin kontaminasyon ürünleri ya da modifikasyon için kullanılan maddeye karşı (protamin gibi) İgE türü antikorlar oluşması nedeniyle **lokal alerjik (immünojenik) reaksiyon** oluştururlar. Daha seyrek olarak kısmen İgG türü antikorlara bağlı **sistemik alerjik reaksiyon** olabilir. Tek başına domuz insülini içeren insülin preparatları, sığır insülini içerenlere göre daha az alerjik reaksiyon oluştururlar. Bunun nedeni domuz insülininin yapıca insan insülinine daha fazla benzemesidir. Sığır ve domuz insülinini birlikte içeren karma insülin preparatlarının immünojenitesi en fazladır. Yüksek derecede saflaştırılmış insülin preparatları ile alerjik reaksiyon insidensi azaltılmıştır. Suda çözünmüş preparatlar, depo preparatlar göre ve nötral preparatlar asidik olanlara göre daha az immünojeniktir.

İnsülin alerjisi insidensi; insülin türü, saflığı ve formülasyonu yanında hastanın genetik yapısına göre de değişir. Şöyle ki bazı HLA antijenleri olanlarda insüline antikor ve alerjik reaksiyon oluşturma insidensi artar; örneğin HLA–BW44 ve HLA–DR7 antijen kombinasyonu olanlarda olasılık % 90'a çıkar.

İnsülin alerjisinde rol oynayan antikorlar; eğer yüksek titreli bir şekilde oluşmuşlarsa, insülin etkisini immünolojik olarak kısmen azaltırlar (immünolojik antagonizma) ve **kısmi bir rezistansa** yol açarlar. Bu durum, insülin dozunun artırılmasına neden olur; öte yandan bir insülin preparatından daha az alerjik olan başkasına (örneğin sığır insülininden domuz insülinine veya insan insülinine) geçilmesi halinde doz azaltılması gerekebilir. İgG'lerin kandaki yarılanma ömrü uzun olduğundan (21–28 gün, İgE'lerinkini ise 2 gün), İgG titresinin düşmesi yavaş olur ve doz azaltılmasını, rezistansta İgG'nin de rol oynayabileceğini düşünerek yavaş yapmak gerekir.

İnsülin tedavisini kesmek ve tekrar başlamak; **anamnestik olarak,** bazen insülin antikoru titresinin yükselmesine neden olabilir. Bu duruma bağh olarak alerji insidensi artar ve daha seyrek olarak immünolojik insülin rezistansı da ortaya çıkabilir. Anamnestik reaksiyon nedeniyle; **geçici olarak insülin tedavisi görmesi gerekenlerde** (gebelik diyabetinde veya insüline sadece cerrahi girişim nedeniyle gereksinimi olanlarda olduğu gibi) en az antijenik olan **insan insülini kullanılmalıdır.** Aynı nedenle, insülin kullanmakta olup da bir süre için insülinsiz yapabilecek olanlarda, bu süre içinde gerekmese de insülin'in tamamiyle kesilmesi değil, küçük dozda sürdürülmesi tavsiye edilir.

İnsüline karşı olağan alerjik reaksiyon, injeksiyon yerinde lokal şekilde olur. Bunun da en sık görülen şekli, **lokal gecikmiş reaksiyondur;** bu, T lenfosit–aracılı tip IV reaksiyondur ve insülin tedavisine başladıktan sonra 10 gün içinde ve son injeksiyondan yaklaşık 8–12 saat sonra, kaşıntılı, batıcı, kızarık ve sert bir kabarıklık şeklinde ortaya çıkar. En seyrek görülen lokal reaksiyon ise ürtiker ve çevresinde oluşan hale'nin eşlik ettiği tip I (İgE–aracılı) reaksiyondur; ilkinden farklı olarak son injeksiyondan sonra 5–10 dakika içinde başlar. Bu reaksiyon daha ziyade, yukarıda belirtilen gecikmiş reaksiyonla birlikte lokal bifazik reaksiyon şeklinde olur. **Sistemik alerjik reaksiyonun** yaklaşık % 0.2 oranında ortaya çıktığı kestirilmiştir. Daha ziyade tip I jeneralize alerjik reaksiyon şeklinde ve hafif olur. Anafilaktik şok derecesinde ağır olması çok nadirdir ve insüline bağlı fatal anafilaktik şok halen bildirilmemiştir. Sistemik reaksiyon nadiren, serum hastalığını taklit eder veya sitolizis ile (hemoliz veya trombositopenik purpura gibi) birlikte olur.

Lipodistrofi: Lipoatrofi veya lipohipertrofi şeklinde olur. **Lipoatrofinin** lokal immün reaksiyona bağlı olduğu sanılmaktadır; atrofik yerde lenfosit infiltrasyonu olur. Belirli bir yere yinelenerek sürekli insülin injeksiyonu yapıldığında ciltaltı yağ dokusunun atrofiye uğraması sonucu orada bir **çukurluk** meydana gelir. Önlenmesi için aynı yere sık olarak injeksiyon yapılmaması ve injeksiyon yerinin sırayla değiştirilmesi tavsiye edilir. Yüksek derecede saflaştırılmış insülin veya rekombinant insan insülini preparatları ile bu yan tesirin insidensi düşük olmaktadır.

Bazı hastalarda bir yere sık insülin injeksiyonu **lipohipertrofiye** bağlı **lipom** oluşmasına neden olur. Allerjik (immün) bir reaksiyona değil, insülin'in lokal lipojenik etkisine bağlıdır. Saflaştırılmış insülin preparatları ile de olur. Lipom oluşan yerde ağrı duyumsanmadığı için hasta injeksiyonun buraya yapılmasını tercih edebilir; bu yere injeksiyondan sakınmak gerekir. Önlenmesi için injeksi-

yon yerinin sırayla değiştirilmesi tavsiye edilir.

Kilo alma: İnsülin'in anabolik etkisi nedeniyle, insülin tedavisi, hastanın kilo almasına neden olabilir. Bu, günlük doz yüksekse daha belirgin olur.

Görme bozukluğu (presbiyopi): Uzun süre tedavi görmemiş ve glisemisi çok yüksek olan hastalarda insülin tedavisi ile glisemi düşürüldüğünde gözde osmotik denge bozulur. Bunun sonucu lenste bozukluk olur ve kırıcılığı değişir. Bu durum birkaç haftada kendiliğinden geçer.

Yüzde veya ayakta ödem: Yüksek düzeydeki gliseminin insülinle birden düşürülmesi sonucu plazmanın osmolalitesinin değişmesi nedeniyle oluşur.

Karsinojenez: son dönemde insulin glarjinle ilgili meme kanseri riskini artırabileceğine dair iyi dizayn edilmemiş bazı yayınlar ortaya çıkmıştır. Konu aydınlığa tam kavuşana kadar özellikle meme kanseri olan kişilerde kullanılmaması, diğer kişilerde ise çok yüksek dozlara çıkılmaması (ör. Günde 50 ünitenin üzeri) önerilebilir.

İNSÜLİN REZİSTANSI

İnsülin rezistansı ya tip 2 diyabette ve bazı nadir görülen diabetes mellitus şekillerinde olduğu gibi **doğal olarak** gelişir ya da hastaların insülin ile tedavi sırasında zamanla artan miktarda kanda dolaşan İgG türü anti–insülin antikor oluşturması sonucu **iyatrojenik olarak** ortaya çıkar.

Uzun süre insülin tedavisi yapılan hastalarda bu maddeye karşı antikor oluşması ve antikorun insülini bağlayarak onu inaktive etmesi sonucu hastada insüline immün rezistans gelişir. Hastanın **günlük insülin gereksinimi 200 Ü'nün üstüne çıkmışsa** hastada insülin'e rezistans geliştiğinden söz edilir. Bu durumda genellikle kanda belirgin derecede anti–insülin antikorlar bulunur. İnsülin rezistansını belirleyen 200 Ü'lik günlük gereksinim gerçekte itibari ve yüksek bir değerdir. Bu değer pankreasın bir günde salgıladığı miktarın çok üstündedir. Pankreası çıkarılmış bir insanda günde 30 Ü insülin, eksikliği telafi etmeye yeterlidir. Nadiren o kadar fazla antikor oluşur ki hastaya günde 5.000 ünite insülin verilmesi gerekebilir. Rezistans gelişmesi için otuz günlük bir tedavi bile yeterli olmaktadır.

Yüksek derecede saflaştırılmış domuz insülini preparatlarına ve insan insülini preparatlarına karşı antikor oluşması ve buna bağlı rezistans gelişmesi nadiren olur. Rezistans gelişen hastalarda yüksek derecede saflaştırılmış insülin veya insan insülini kullanılması, bu tür insülinlerin mevcut antikorlardan daha az etkilenmesi ve antikor düzeyini azaltması nedeniyle hastanın insüline duyarlığını artırır ve günlük insülin gereksinimini azaltır. Klinik incelemeler domuz insülininin, alanini enzimatik olarak koparılmış alaninsiz şeklinin de rezistans gelişen olgularda günlük insülin gereksinimini azalttığını göstermiştir.

İnsülin rezistansı glukokortikoid veya immunosupresif (örneğin siklofosfamid) bir ilaçla tedavi edilebilir. Bu ilaçlar immünosüpresif etkinlikleri nedeniyle antikor oluşumunu azaltırlar ve böylece insülinin antikorla bağlanma oranını düşürürler. Gerçekte glukokortikoidler insülin'in çeşitli etkilerini antagonize ederler; fakat kanında yüksek miktarda antikor bulunan bir hastada antikor düzeyinin azalması sonucu insüline karşı duyarlığın ileri derecede artması, sözü edilen antagonist etkiyi fazlasıyla telafi eder. İnsülin rezistansının tedavisi için glukokortikoid ilaçlar yüksek dozda (örneğin günde 40–60 mg prednizon veya eşdeğeri) verilmelidirler.

Tedavi edilmemiş tip 1 diyabet olgularında insülinle tedavinin başlangıcında ketoasidoz nedeniyle insülin rezistansı vardır; daha sonra, insülin tedavisi ile bu durum ortadan kalkar ve insülin dozunu azaltmak gerekir.

Hücre düzeyinde yapılan incelemeler, daha önce belirtildiği gibi doğal (iyatrojenik olmayan) insülin rezistansında insülin reseptörü ve/veya glukoz transportör sistemi ve glukozun insülin etkisi altında hücrede metabolize edilmesi basamaklarındaki bozuklukların da rol oynayabildiğini göstermiştir.

ŞAFAK FENOMENİ

İnsülin tedavisi altındaki tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde **sabah erken saatlerde ortaya çıkan geçici hiperglisemi durumudur.** İnsüline karşı dokuların duyarlığının sabah 5 ile 8 arasında azalması olayıdır ve uykunun başlangıç döneminde normal olarak salgılanan büyüme hormonu salgısının daha sonra diurnal artmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. İnsüline bağlı bir yan tesir değildir (bkz. 7. Baskı 3. Cilt, s. 2390).

Sabah ortaya çıkan **posthipoglisemik hiperglisemi fenomeni** ile şafak fenomeninin karıştırılmamaması gerekir. Birincide insülin dozunu azaltmak gerektiği halde, ikinci olayda artırmak gerekir. Bu iki fenomen, görece sık ve öngörülemez şekilde ortaya çıkan belirgin hiperglisemi ve hipoglisemi nöbetlerinin eşlik ettiği **oynak ("brittle") diyabetin** birçok nedeninden ikisini teşkil ederler.

II. Oral Antidiyabetikler ve İnsülin-dışı Diğer İlaçlar

Bu bölümdeki ilaçların, peptid yapılı bir inkretinmimetik ilaç (eksenatid) dışında hepsi ağız yolundan kullanılan oral antidiyabetik ilaçlardır.

İnsülin'in diyabet tedavisindeki güçlü etkinliğine karşın ağız yolundan alınamaması önemli bir sakınca oluşturur. Bu nedenle oral yoldan etkili olan antidiyabetik ilaçların bulunması için uzun süre araştırmalar yapılmıştır. İlk olarak 1920'lerde bitkisel kaynaklı bir alkaloid olan dekametilendiguanid (Synthalin A) maddesi bulunmuştur. Bu madde, kan glukoz düzeyini düşürmesi yanında, belirgin hepatotoksik etki gösterdiğinden terkedilmiştir. Daha sonra bulunan bir alkaloid olan hipoglisin A maddesi de hipoglisemi oluşturmasına karşın, toksik etkilerinin fazlalığı nedeniyle revaç bulmamıştır. 1940'ların başında tifo tedavisi için kullanılan bir sulfonamid türevinin hastalarda hipoglisemi oluşturduğu gözlemlenmiştir; bu maddenin köpeklerde belirgin bir hipoglisemi oluşturduğu ve pankreatektomiden sonra bu etkinin ortadan kalktığı bildirilmiştir. Bu gözlemden, 1955 yılına kadar diyabet tedavisinde yararlanılmamıştır. Bu tarihte, **karbutamid** adlı **sulfonilüre türevi** ilaç tedaviye girmiş ve bunu daha az toksik olan diğer türevler izlemiştir. Daha sonra fenformin ve diğer **biguanid** türevleri tedaviye girmiştir. Bunu, 1990'larda sülfonilüreler gibi insülin salgılatıcı (sekretagog) olan, daha kısa etkili **meglitinidler** (repaglinid ve nateglinid) ve

biguanidler gibi insüline duyarlılaştırıcı olan **tiazolidindionlar** (rosiglitazon ve pioglitazon) izlemiştir. Nihayet 2000'li yılların başında önceki ilaçlara göre farklı bir mekanizma ile antidiyabetik etki yapan, insülin salgılatıcı ve glukagon salgılanmasını azaltıcı barsak hormonları olan inkretinlerin etkisini taklid eden **inkretin-mimetik** antidiyabetik ilaçlar tıbbi kullanıma girmiştir.

Bu bölümdeki ilaçlar aşağıda **insülin salgılatıcılar, insüline duyarlılaştırıcılar** ve **inkretin-mimetikler** olarak üç ana gruba ayrılarak sunulmuştur; her bir grup içinde 2 alt-bölüm vardır.

A. İnsülin salgılatıcılar (sekretagoglar)

1. SULFONİLÜRE TÜREVİ İLAÇLAR

Yapıca antibakteriyel sulfonamidlere benzerler; fakat antibakteriyel etki göstermezler. Bu gruptan ilk bulunan ilaç olan **karbutamid**, paraaminobenzensulfonik asidin üre ile amid yapması sonucu oluşmuştur ve bu bileşikte ürenin amid bağı yapmayan diğer azotu butil grubu ile sübstitüe edilmiştir. Daha sonra bulunan ve karbutamidin yerini alan **tolbutamid, klorpropamid, tolazamid** ve **asetoheksamid,** "birinci kuşak" sulfonilüre türevleridir. Bunlar polar nitelikte (anyonik) bileşikler oldukları halde, **ikinci kuşak sülfonilüreler** fazla lipofilik (apolar) bileşiklerdir; lipofilikliklerinin fazla olması moleküllerinde, sulfonilüre çekirdeğinin sadece bir ucunda değil, her iki ucunda da siklik karbon halkası içermelerine bağlıdır. Bu son ilaçlar mide–barsak kanalından, diğerleri gibi kısmen değil, tamamiyle absorbe edildiklerinden ve intrinsik aktiviteleri yüksek olduğundan ufak miktarda kullanılırlar. Örneğin tolbutamidin günlük dozu 0.5–2 g olduğu halde, ikinci kuşak sülfonilüre olan gliburidinki 2.5–20 mg'dir. Ayrıca ikinci kuşak ilaçların **gravimetrik etki güçleri** yanında, az da olsa **etkililikleri** (efikasiteleri) de daha yüksektir ve birinci kuşak ilaçların etkili olmadığı veya onların etkinliğinin kaybolduğu durumlarda etkili olabilirler. Birinci kuşak sülfonilüreler artık pek kullanılmazlar.

Sulfonilüreler, klinik farmakoloji ile ilgili kısımda belirtildiği gibi, tip 2 diyabetli hastalarda glisemiyi koşullu olarak kontrol edebilmekle beraber, tedavi sırasında primer ve sekonder başarısızlık (bkz. s.1068) oranı görece yüksektir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde büyük sayıda hasta üzerinde, oral antidiabetikler ile ve diğer terapötik yöntemler ile yapılan tedaviyi karşılaştırmaya yönelik geniş bir inceleme (UGDP incelemesi) sekiz yıl süre ile tolbutamid uygulanan hafif diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıktan ölüm oranı, tedavi görmeyen hastalardakinden daha yüksek bulunmuştur. Aynı durum fenformin ile tedavi edilen grupta da ortaya çıkmıştır. Her ne kadar bu incelemenin sonuçlarını doğrulamayan başka incelemeler varsa da, sözkonusu inceleme sonuçlarının 1970'lerin başında yayınlanmasından beri oral antidiyabetiklerin uzun süredeki yarar/zarar oranları hakkında ciddi kuşkular uyanmıştır. Sözkonusu incelemede ölüm oranında tolbutamid aleyhine olan fark, ancak dört yıllık uygulamadan sonra belirgin hale gelmiştir. Laktik asidoz insidensini artırması nedeniyle biguanid türevi ilaçlardan fenformin, tıbbi değerini yitirmiştir ve halen kullanılmamaktadır. Ancak bir diğer biguanid grubu üyesi olan metformin, güvenle ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilacın laktik asidoz yapmadığı halihazırda kabul edilmektedir. UGDP çalışmasından sonra Tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol sağlanmasının geç diabet komplikasyonlarına etkisini araştıran UKPDS çalışmasında ise, sulfonilüre ve/veya diğer antidiabetik tedavilerle yoğun tedavi gören grupta mikrovasküler komplikasyonlar %25 oranında azaltılmıştır. Makrovasküler komplikasyonlar ise %16 oranında azalmasına karşın bu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sulfonilüre bileşiklerinin hepsinin, etki mekanizması yönünden birbirlerine benzedikleri sanılmaktadır. Fakat kitlelerine göre etki güçleri, absorpsiyon dereceleri, metabolizma hızları, itrah hızları ve bunlara bağlı olarak dozları ve etki devam süreleri bakımından farklılık gösterirler. Maksimum terapötik dozda verildikleri zaman oluşturdukları maksimum hipogliseminin derecesi yani efikasiteleri arasındaki fark fazla değildir.

Farmakokinetik özellikleri

Sulfonilüre türevi ilaçların farmakokinetik özellikleri ilaca göre değişiklik gösterir.

İkinci kuşak sülfonilüreler tam veya tama yakın derecede absorbe edilirler. Glipizid en hızlı absorbe edilen oral antidiyabetiktir; doruk düzeyine 1–2 saatte erişir; onu gliburid izler. Birinci kuşak ilaçların gastrointestinal absorpsiyonu daha yavaştır. Glipizidin absorpsiyonu besinler tarafından yavaşlatılır. Oral antidiyabetikler genellikle yemeklerden yarım saat önce verilirler; günlük dozu bir kezde verilenler ise kahvaltıdan kısa sure önce verilirler.

Bütün sulfonilüreler **plazma albüminine yüksek oranda bağlanırlar.** Tolbutamid ve benzeri anyonik ilaçlar, albümin üzerindeki polar bağlanma yerlerine bağlandıkları halde, ikinci kuşak sulfonilüreler gibi fazla lipofilik ilaçlar apolar gruplara hidrofobik bağlarla bağlanırlar. Fenilbutazon, varfarin ve uzun etkili sulfonamidler gibi anyonik ilaçlar, tolbutamid ve benzeri birinci kuşak ilaçları albümin molekülü üzerindeki bağlanma yerlerinden söktükleri halde, ikinci kuşak sülfonilürelerin plazma albümin moleküllerine bağlanmalarını bozmazlar.

Klorpropamid dışında diğer sulfonilüreler **karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilirler;** metabolitleri genellikle inaktif veya daha az aktiftir. Monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlar, sulfonilürelerin metabolizmasını inhibe ederek onların etkinliğini genellikle artırırlar. Birinci kuşak sulfonilürelerin değişmemiş kısmı ve metabolitleri böbreklerden itrah edilirler. Klorpropamid plazma albüminine görece yüksek oranda ve sıkı bir şekilde bağlandığı için itrahı yavaşlatır. Bu ilaç en uzun etki süreli sülfonilüredir. Yüksek dozda aspirin, klorpropamid'in itrahını azaltarak etkisini potansiyalize eder ve hipoglisemik reaksiyona neden olabilir. Aspirin yüksek dozda tek başına da glisemiyi düşürebilir. Alkol, anabolik steroidler, kloramfenikol, dikumarol ve propranolol da sulfonilürelerin yaptığı hipoglisemiyi artırabilirler; bu ilaçlara bağlı etkileşmelerin bir kısmı farmakokinetik nitelikte, diğerleri ise farmakodinamik niteliktedir.

Glipizid, gliburid ve glibornurid karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilmek suretiyle elimine edilirler. Glipi-

zidin metabolitleri inaktiftir, gliburidinkiler ve glibornuridinkiler ise ana bileşiğe göre çok az aktiftirler. İkinci kuşak ilaçlar ve özellikle glipizid, karaciğerde elimine edilmeleri nedeniyle, böbrek yetmezliği olan hastalarda genelde birinci kuşak ilaçlara tercih edilirler. Gliklazidin %20'den fazlası metabolize edilmez ve böbreklerden değişmeden çıkar; bu ilaç sözü edilen farmakokinetik özelliği bakımından klorpropamide benzer. Ağır karaciğer yetmezliği bulunan olgularda sulfonilürelerin çoğunun dozunun ayarlanması gerekir.

İkinci kuşak ilaçların intrinsik etkinliği yüksek olduğu için, terapötik plazma düzeyleri birinci kuşak ilaçlarınkine göre oldukça düşüktür.

Farmakolojik etkileri ve glisemiyi düşürücü etki mekanizması

Sülfonilüreler pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırırlar; böylece insülininkilere benzeyen etkiler oluştururlar. Bu artma hem bazal insülin salgısında ve hem de glukoz yüklemenin veya yemeğin yaptığı insülin salgısında olur. Beta hücrelerinde insülin sentezi üzerine etkileri yoktur. Sentez edilip veziküller içinde **depolanmış insülinin salıverilmesini artırırlar.** Glukoz gibi, beta hücrelerini depolarize ederler. Ca^{2+}'un hücre içine girişini ve hücre içinden mobilizasyonunu artırırlar. Siklik AMP düzeyini yükseltirler.

Sülfonilürelerin beta hücrelerine Ca^{2+} girişini artırmaları, onları **dolaylı şekilde depolarize etmelerine** bağlıdır. Şöyle ki bu hücrelerin membranında bulunan **ATP'ye–duyarlı potasyum (K_{ATP}) kanalları,** hücre içinde doğal olarak oluşan ATP tarafından inhibe edilir (kapatılır). Bu kanallar beta hücrelerinin doğal uyaranı olan glukoz tarafından dolaylı bir şekilde kapatılır (bkz. s.x1181). Kanal proteininin yanı başında onunla allosterik olarak kenetlenen ve üzerinde sülfonilüreler için yüksek afiniteli bağlanma yeri bulunan **sülfonilüre reseptör (SUR)** proteini bulunur. Gerçekte kanal, bir potasyum kanalı alt–birimi (Kir6.2) ile bir reseptör alt–biriminden oluşur. Reseptör farmakolojisi bakımından sülfonilüre–benzeri olan **repaglinid ve diğer glinidler** (örneğin nateglinid) de bu reseptöre bağlanır. Aralarında bağlanma kinetikleri bakımından fark vardır. Sülfonilüreler, ufak konsantrasyonlarda bile (örneğin glibenklamid ile nanomolar konsantrasyonlarda), SUR alt–birimine bağlanarak allosterik etki ile bu alt–birimin yanındaki potasyum kanalını kapatırlar. Sonuçta depolarizasyona ve ona bağlı olarak Ca^{2+} girişinin artmasına neden olurlar. Pankreas beta–hücresi membranında bulunan SUR, **SUR1 tipi reseptör** proteinidir. Başka bir gen tarafından sentez ettirilen SUR2A reseptörü, kalp ve iskelet kasındaki ve SUR2B tipi reseptör ise düz kaslar ve beyindeki K_{ATP} kanalları ile kenetlidir.

Normal kimselerde glukoz infüzyonu ile veya yemek sırasında, stimüle edilen insülin salgılanma hızının başlangıç dönemi (bkz. Şekil. 77.2) erişkin tip diyabetlilerin bir kısmında kaybolmuştur. Bu dönemdeki kısa süren insülin salgılanması, beta hücrelerinin labil insülin havuzundan olur. Bu havuz, bazı hastalarda kaybolmuştur; sulfonilürelerle tedaviye başlandığında bu havuz yeniden oluşur ve insülin salgısı yukarıda belirtilen şekilde stimüle edildiğinde, **başlangıç dönemindeki hızlı salgılanma tekrar ortaya çıkar.** Sulfonilürelerin, ikinci dönemdeki daha uzun süreli insülin salgılanması üzerinde artırıcı etkisi yoktur.

Deney hayvanlarında bu ilaçların akut etkileriyle pankreas dokusunda insülin düzeyini azalttıkları, pankreas veninde insülin düzeyini yükselttikleri ve histokimyasal yöntemlerle yapılan incelemelerde pankreas beta–hücrelerinde degranülasyon (insülin veziküllerinin boşalmasına bağlı) yaptıkları saptanmıştır. Sülfonilürelerin pankreatektomi yapılmış hayvanlarda glisemiyi düşürememeleri de onların akut etkilerinin pankreas düzeyinde olduğunu gösterir.

Ancak sülfonilürelerle **birkaç aylık tedaviden sonra,** bu ilaçların bazal ve stimüle edilmiş insülin salgılanmasında yaptıkları artma ortadan kalkar. Aynı zamanda, sulfonilürelerin i.v. injeksiyonunun yaptığı akut stimülan etkiye bağlı insülin salgısındaki geçici artma da kaybolur. Bu gözlemler, kronik tedavi sonucu, beta hücrelerinin membranındaki sulfonilüre reseptörlerinde **downregulation oluşması** (reseptör sıklığının azalması) ile açıklanır. Bu durumda plazma insülin düzeyi tedaviden önceki düzeye indiği halde, açlık glisemisindeki veya postprandiyal glisemideki düşme devam eder. Bu bulguya dayanarak, tedavinin ileri döneminde sülfonilürelerin, beta hücreleri üzerinde değil, fakat pankreas dışında kalan (ekstrapankreatik) yerlerde etkinlik gösterdikleri ileri sürülmüştür; bu etki, genelde hedef hücrelerdeki **insülin etkinliğinin artırılmasıdır.** Oral antidiabetiklerin, hedef hücrelerde insülinin etkinliğini artırdığını doğrulayan aşağıdaki deneysel bulgular elde edilmiş ve orada açıklanan yorumlar yapılmıştır (ancak bir kısmı *in vitro* incelemelerde gözlemlenen bu deneysel bulguların tip 2 diyabetin tedavisi sırasında belirgin derecede meydana gelmesi kuşkuludur): (i) Sözkonusu ilaçlar yeterli süre kullanıldıklarında hedef hücrelerde insülin reseptörlerinin sıklığını ve insüline afinitesini artırabilirler; ayrıca bu reseptörlerin insülin tarafından aktivasyonunu izleyen post–reseptör olayların verimini yükseltebilirler. İnsülin hedef hücrelerinde glukoz transportörlerinin sentezini artırırlar. (ii) Oral antidiyabetiklerin, damar endotel hücrelerindeki insülin reseptörlerinde, *in vitro* koşullarda insülin ile temasa gelme sonucu mutad olarak oluşan "downregulation" (reseptör sayısının azalması) olayını önledikleri gösterilmiştir. İnsülinin dokularda kapiler endotelini aşıp hedef hücrelere erişmesi, reseptör–aracılı transport ile olduğundan, endotelde "downregulation"un önlenmesi insülinin hedef hücrelere ulaşma hızını yeterli düzeyde tutar. (iii) Karaciğer hücrelerinde "recycling" (bkz. s.1046) sırasında reseptör molekülünün sitoplazma içinde kalış süresini artırmaları da bu ilaçların hücre içinde insülin etkinliğini artırmalarına katkıda bulunabilir.

Özet olarak, sülfonilüre türevi ilaçlar tedavinin başlangıcında pankreastan insülin salgılanmasını artırmak suretiyle terapötik etki oluştururlar. **Bu etkiye toleransın oluştuğu ileri dönemde** ise hedef hücrelerin insüline duyarlığını artırmak suretiyle antidiyabetik etkinlik oluşturabilirler.

İnsanda kısa süre verildiklerinde, Langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını ve bu

hormonun plazmadaki düzeyini etkilemezler. Uzun süre verildiklerinde ise glukagon salgılanmasını genellikle inhibe ederler. Deney hayvanlarında ufak dozda uygulandıklarında, glukagon salgılanmasını artırdıkları, fakat yüksek dozda inhibe ettikleri gösterilmiştir. Glukagon salgısında yaptıkları inhibisyon, fazla salgılanan insülin'e bağlı ikincil bir etki değildir; insülinden bağımsız olarak oluşur. Bu ilaçların pankreastan somatostatin salgılanmasını artırdıkları gösterilmiştir.

Oral antidiyabetik tedavisinin, eksojen insülin tedavisine göre bir **avantajı**, esas olarak portal insülin düzeyini yükseltmesi ve salgılanan insülinin yaklaşık yarısının karaciğerden ilk geçişi sırasında tutulması nedeniyle diğer dokulardaki insülin düzeyini pek yükseltmemesidir. İnsülin injeksiyonu ise hem portal hem de sistemik dolaşımdaki insülin düzeyini aynı derecede yükseltir ve göreli bir sistemik hiperinsülinemi yapar, bu da insüline rezistans gelişmesini kolaylaştırır. Ancak, tip 2 diyabetli hastalarda çapraz ilaç verme yöntemi ile yapılan incelemeler, eksojen insülin ve oral ilaçların hiperglisemide benzer derecede düzelme yaptığını göstermiştir. Bu nedenle insülin rezistansı sorunu bu iki tür ilaçtan birinin diğerine üstünlüğü bakımında önemli bir nokta sayılmaz.

Sülfonilüreler, biguanid türevi ilaçlardan farklı olarak, **normal kimselerde** de diabetes mellitus'lu hastalarda olduğu gibi, hipoglisemi oluşturabilirler. **Biguanid türevi ilaçlar** (metformin gibi) hiperglisemiyi, hipoglisemi yapmaksızın azaltır. Sulfonilürelerin antilipolitik etkisi olduğu halde, metforminin lipolitik etkileri vardır. Sulfonilüreler dokuların laktat kullanımını artırırlar, biguanidler ise azaltırlar. Uzun süren sülfonilüre tedavisi hastada kilo almaya yol açtığı halde metformin kilo almaya neden olmaz.

Klorpropamid, böbrek üzerindeki indirekt etkisiyle **antidiüretik** tesir yapar; vücutta su tutulmasına ve dilüsyona–bağlı hiponatremi oluşmasına neden olur. Bu etkisi, kısmen **vazopresin**'in böbrek toplayıcı kanal hücrelerindeki su reabsorpsiyonunu artırıcı etkisini potansiyalize etmesine bağlıdır. Bu etki ile ilgili mekanizmalara 10. Baskıda değinilmiştir (bkz. s.1201). Tolbutamid ve glipizidin de, klorpropamid kadar güçlü olmamakla beraber antidiüretik etkisi vardır ve aynı mekanizma ile oluşur. Klorpropamid belirgin antidiüretik etkisi nedeniyle, diabetes inspidus tedavisinde kullanılır; fakat nefrojenik diabetes insipidus'ta etkisizdir.

Gliburid, tolazamid ve asetoheksamid gibi, yapıca tiazid türevi diüretiklere benzeyen sulfonilürelerin antidiüretik değil, **diüretik** etkileri vardır; diyabetli hastalarda su itrahını (serbest su klerensini) artırırlar. Bunun mekanizması kesinlikle belli değildir.

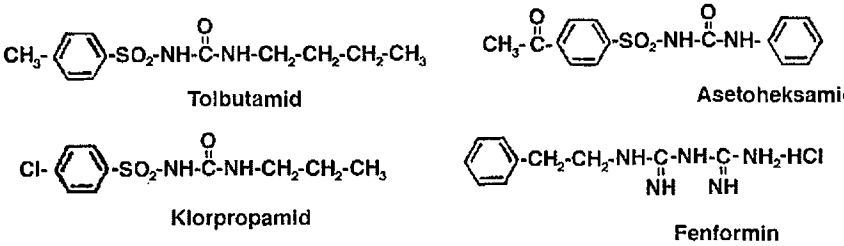
İlaçlar

Tolbutamid: Bugün kullanılan sulfonilüreler içinde etki süresi en kısa olan ve tıbbi kullanıma 1950'lerde ilk giren ilaçtır. Esas olarak karaciğerde, polimorfik bir enzim olan CYP2C9 ile metabolize edilmek suretiyle eliminasyona uğrar; eliminasyon hızı bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Az sayıda olduğu saptanan yavaş inaktivatörlerde yarılanma ömrünün, hızlı inaktivatör kişilerdekinden 9 keze kadar fazla olduğu bulunmuştur.

Tolazamid ve asetoheksamid: Tolbutamid gibi, bu ilaçlar da aşağıda yazılı ikinci kuşak oral antidiyabetiklerin çıkmasıyla önemi azalmış olan ilaçlardır (bkz. 7. Baskı 3. Cilt, s. 2396).

Klorpropamid: Etki süresi en uzun olan sulfonilüredir. Karaciğerde yavaş olarak oksidlenmek suretiyle bireyler arasında fazla değişiklik gösteren bir oranda inaktive edilir; yaklaşık % 6–60 kadarlık bir kısmı böbreklerden değişmemiş olarak atılır. **Etki süresinin uzun olmasının** nedeni, hepatik biyotransformasyonunun görece düşük oranda olması ve böbreklerden yavaş itrah edilmesidir. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 33 saat kadardır (bazı kimselerde 60 saat kadar). Maksimum hipoglisemik etkisi ağızdan alınışından 10 saat kadar sonra belirir; tek dozunun etkisi 60 saate kadar devam eder. Vücutta birikir; bu nedenle, seyrek de olsa, diğer sulfonilürelere göre daha sık hipoglisemi nöbeti yapar ve bu, daha uzun sürer. Çok yaşlı hastalarda, yemek zamanı düzensiz olanlarda veya karaciğer ya da böbrek yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır. Günlük dozu 100–500 mg (ortalama 250 mg)'dir; bir kezde ve kahvaltıdan yarım saat önce verilir. Klorpropamid, yukarıda açıklandığı gibi, **antidiüretik hormon ile etkileşir** ve onun toplayıcı kanallar üzerindeki etkisini potansiyalize eder. Su retansiyonuna ve hiponatremiye neden olabilir. Hiponatremi çoğu zaman asemptomatik derecededir; özellikle birlikte diüretik ilaç veriliyorsa bazen semptomatik derecede (125 mEq/L>) olur. Genetik yatkınlığı olanlarda disulfiram–benzeri reaksiyon yapar (bkz. 61. Konu).

Gliburid (glibenklamid): İkinci kuşak oral antidiyabetiktir. Gravimetrik etki gücü yani intrinsik hipoglisemik etkinliği en yüksek olan uzun etkili iki sulfonilüreden biridir (diğeri glimeprid); günde 2.5 mg dozu ile bile glisemiyi kontrol altında tutar. Deneysel çalışmalarda pankreas dışındaki dokularda (damarlar gibi) ATP'ye duyarlı K^+–kanallarının ayırt edilmesi için kullanılır. Mide–barsak kanalından %80–85 oranında absorbe edilir. Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir; metabolitleri çok düşük de olsa hipoglisemik etkinlik gösterirler. Metabolize edilmemiş ana bileşiğin plazmadaki yarılanma ömrü kısa (1–2 saat) olduğu halde, ilacın glise-



Şekil 77.5. Bazı oral antidiyabetiklerin kimyasal yapısı.

mi üzerindeki etkisi 16–24 saat kadar sürer. Bunun nedeni, bu ilacın beta hücreleri içinde toplanması ve metabolitlerinin de etkin olmasıdır. Başlangıçta, sabah kahvaltıdan önce 2.5 mg'lık tek doz halinde verilir; alınan yanıta göre dozu giderek 30 mg'a kadar artırılır. Etkisi uzun süreli olduğu için hipoglisemi yapma potansiyeli görece yüksektir. Hepatik glukoz çıkışını baskılaması da hipoglisemi yapıcı etkisini artırır. Bu ilacın ve aşağıdaki diğer ikinci kuşak ilaçların klerenslerinin azalması ve hipoglisemi potansiyellerinin artması nedeniyle karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara verilmeleri kontrindikedir. Gliburid, yatkınlığı olanlarda disulfiram-benzeri reaksiyon yapabilir. Su retansiyonu yapmaz, aksine serbest su klerensini hafif artırır.

Glipizid (glidiazinamid): Orta etki süreli ikinci kuşak oral antidiyabetiktir. Besinler absorpsiyonunu azalttığı için yemekten 30 dakika önce verilmelidir. Karaciğerde yaklaşık %90 oranında metabolize edilerek inaktive edilir; % 10 kadarı böbreklerden değişmeksizin itrah edilir. Hipoglisemi riski arttığı için karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrindikedir. Başlangıç dozu 5 mg'dir ve günde bir kez kahvaltıdan 30 dakika önce verilir; doz alınan yanıta göre giderek 15 mg'a çıkartılır. Daha yüksek günlük doz gerekiyorsa sabah ve akşam ikiye bölünerek verilir. Maksimum günlük dozu 40 mg'dir.

Glibornurid: Glipizid gibi orta etki sürelidir. Eliminasyon yarılanma ömrü 8 saat kadardır. Günlük dozu 12.5–75 mg'dır; 1 veya 2 kezde verilir. Glipizid'e göre daha sık hipoglisemi yaptığı bildirilmiştir.

Gliklazid: Görece uzun etki süreli bir ikinci kuşak sülfonilüredir. Mide–barsak kanalından %90'dan fazla absorbe edilir. Karaciğerde kısmen metabolize edilir; vücuda giren miktarının %20'den fazlası böbreklerden değişmeksizin itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü erkeklerde yaklaşık 8 ve kadınlarda 11 saattir. Trombositler üzerinde **antiagregant etkisi** de vardır; diabetli hastalarda azalmış olan doku plazminojen aktivatörü etkinliğini artırır. ADVANCE çalışması ile, gliklazid bazlı tedavi ile sıkı glisemik kontrol (HbA1c<%6.5) sağlanmasının, diyabetik mikroanjiyopatinin ve diabetik retinopatinin gelişmesini geciktirdiği bulunmuştur. Günlük dozu 80–320 mg'dır; bir veya iki kezde alınır. Diğer sülfonilürelere göre daha seyrek hipoglisemi yaptığı bildirilmiştir.

Sodyum glimidin (glikodiazin): Sulfonilüre türevi değil, sulfonilpirimidin türevidir; yapıca sulfadiazin'e benzer. Etki süresi kısadır. Diğer sülfonilürelerle sodyum glimidin arasında çapraz-alerji ilişkisi yoktur; bu nedenle onlara alerjisi olan hastalarda kullanılabilir.

Glimepirid: Uzun etkili bir sülfonilüredir. Günde bir kez kahvaltıdan veya diğer bir öğünden önce 1–4 mg alınır; gerekirse maksimum doz olan 8 mg'a çıkarılır. Yarılanma ömrü 5–9 saattir. Hepatik ve hematolojik yan tesirler yapabilir.

Glikidon: Görece orta etki sürelidir. Dozu Tablo 77.6'da gösterilmiştir.

Kullanılışları

Diabetes mellitus: Tip 1 diyabette etkisizdirler. Diyetle yeterli derecede kontrol altına alınamayan ve ketoasidoz eğilimi göstermeyen **tip 2 diyabette** kullanılabilirler. Açlık kan şekeri 150–160mg/dl'nin altında olan asemptomatik hafif diyabetli hastalarda genellikle ilaç tedavisi tavsiye edilmez. **Genellikle açlık kan şekeri 160 ve 200 mg/dl arasındaki hastalarda** hipoglisemik ilaç olarak oral antidiyabetikler tavsiye edilir. Şişman olmayan tip 2 diyabetlilerde indikasyon için öngörülen açlık kan şekeri alt sınırı düşük tutulabilir.

200 mg/dl'nin üstünde açlık glisemisi olanlarda tedaviye genellikle insülin ile başlanması tavsiye edilir. İnsülin ile tedavi edilen tip 2 diyabetli hastada **günde 20 Ü veya daha az insülin yeterli oluyorsa,** insülin hemen kesilip sulfonilürelerle tedaviye geçilebilir. Hasta günde 20–40 Ü insülin almakta ise, gene sulfonilürelerle tedaviye geçilebilir; fakat insülini hemen değil, dozunu giderek azaltarak kesmek gerekir. Günde 40 Ü'den fazla insülin ile kontrol altında tutulabilen hastalarda sufonilüreler insülin'in yerini genellikle tutamazlar.

Yeni kılavuzlara göre tanı esnasında bir kontrendikasyon yoksa doğrudan yaşam stili değişikliği (diet/egzersiz) ve metforminin direk başlanması öngörülmektedir. Uygun şekilde seçilmiş hastaların %50 ile %80 arasında kalan bir kısmında tedavinin ilk aylarında glisemiyi yeterli derecede kontrol altında tutabildikleri halde, zamanla (6–12 aylık tedaviden sonra) etkilerine karşı **tolerans gelişmeye başlar.** Tedavi uzadıkça, başlangıçta yeterli yanıt veren hastaların yılda yaklaşık % 5–10 kadarında yanıtın yetersiz düzeye indiği saptanmıştır. Bu nedenle tedavide **biguanid türevi bir ilacın, sulfonilüre dozu daha submaksimal düzeydeyken dahi ilave edilmesi önerilmektedir.** Hatta son yıllarda sulfonilürelerin doğrudan metforminle kombine olarak başlanmasının, glisemik kontrolu kolaylaştırdığı ve zamanla gelişen glukoz toksisitesi ve insülin eksikliğinin bu sayede azaltılabileceği öne sürülmektedir. Bu amaçla gliburid ve metformini beraber içeren müstahzarlar bazı ülkelerde piyasaya sürülmüştür. Son yıllarda diabet tedavi algoritmalarında meydana gelen en önemli değişiklik ise, erken dönemde uzun etkili insülin analoglarıyla bazal insülinleme sağlanması ve gerekli durumlarda oral ilaçların beraberce kullanılmasıdır.

Günlük sulfonilüre dozları Tablo 77.6'da gösterilmiştir. Belirli bir doz sınırının ötesinde dozlarının artırılması daha belirgin bir hipoglisemik etki oluşturmaz. Eğer Tabloda gösterilen doz aralığının üst sınırına uyan günlük dozda yeterli etki elde edilmemişse dozu daha fazla artırmak gereksizdir; bu durumda tedavinin başarısız olduğu kabul edilir (primer başarısızlık). A.B.D.'de 1984'ten itibaren FDA tarafından sulfonilüre müstahzarlarının kutuları üzerine bu ilaçlarla tedaviye kardiyovasküler mortalitede artmanın eşlik ettiğini belirten bir uyarı konulması zorunluluğu getirilmiştir.

Diabetes insipidus: Klorpropamidin antidiüretik etkisine yukarıda değinilmiştir. Bu hastalıkta klorpropamid günde 0.25–0.5 g dozunda ağızdan kullanılabilir. Nefrojenik diabetes insipidus'ta etkisizdir.

Yan tesirleri

Sulfonilürelerin en sık görülen yan tesirleri mide–barsak kanalında yaptıkları tahrişe bağlı bulantı, kusma, mide ekşimesi, karın ağırısı ve diyaredir. Görece sık görülen diğer bir yan tesir türü ciltte oluşan alerjik döküntülerdir. Ke-

TABLO 77.6

Sülfonilüre ve biguanid türevi ilaçların günlük dozları ve tek dozlarının etki süresi

İlaç	Günlük doz (mg)	Devam süresi (saat)
1. Sülfonilüreler:		
a) Birinci kuşak ilaçlar		
Tolbutamid	1500–3000	1–12
Klorpropamid	125–500	Ortalama 36
b) İkinci kuşak ilaçlar		
Gliburid (glibenklamid)	5–15	16–24
Glipizid	2.5–20	3–8
Glibornurid	12.5–75	24
Gliklazid	80–320	8–11
Glikidon	15–180	12
Glimepirid	1–4 (maks. 6)	24
2. Biguanidler:		
Metformin	1000–2000	4–8

mik iliğini deprese edebilirler; böylece lökopeni, trombositopeni ve agranülositoz yapabilirler. Kilo almaya neden olabilirler. Bu nedenle obez hastalarda tavsiye edilmezler; bu durumda onların yerine metformin kullanılabilir. Kilo alma kısmen, artan insülinin anabolik etkisine bağlı olabilir.

Sulfonilüreler **hipoglisemi ve buna bağlı koma** oluşturabilirler. Bu yan tesirin meydana gelme olasılığı aşağıdaki durumlarda fazladır: (i) Aşırı dozda ilaç alınması. (ii) Karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunması (eliminasyon hızının yavaşlaması). (iii) Yaşlı hastalar. (iv) Düzensiz besin alınması. (v) Hipoglisemi yapma potansiyeli olan diğer ilaçlarla (propranolol ve diğer b–reseptör blokörleri ve alkollü içkiler gibi) veya sulfonilürelerin plazmadaki bağlanma oranlarını, metabolizmalarını veya itrahlarını azaltan ilaçlarla birlikte alınma (salisilatlar, uzun etkili sulfonamidler, varfarin, MAO inhibitörleri, kloramfenikol, fenilbutazon ve probenesid gibi). vi) Glisemisi normal olan diyabetsiz hastalar tarafından yanlışlıkla alınmaları.

Glipizid, klorpropamid ve daha az derecede olmak üzere tolazamid vücutta **su tutulmasına** neden olur, hiponatremi ve su zehirlenmesi yapabilir; bunun mekanizmasına s.1061'de değinilmiştir. Özellikle klorpropamid ve tolbutamid aldehid dehidrojenaz enzimini inhibe ederler, bazı kimselerde alkole karşı dayanıksızlık (**asetaldehid sendromu**) oluşturabilirler. Bu etkileşmenin en göze çarpan belirtisi yüzde vazodilatasyona bağlı kızarma (flushing)'dır. Klorpropamid ile tedavi altında iken ufak miktarda alkol alındığında bile bu reaksiyon ortaya çıkar. Genetik yatkınlığın sözkonusu olduğu ve reaksiyon gösterenlerde aldehid dehidrojenaz enziminin, alkolden oluşan asetaldehidi yavaş inaktive eden tipte olduğu saptanmıştır. İlginç olarak, bunlarda diyabetin mikroanjiyopati, makroanjiyopati ve nöropati gibi komplikasyonlarının, hızlı inaktivatörlere göre daha düşük oranda oluştuğu görülmüştür.

Klorpropamid özellikle yüksek dozlarda konfüzyon, halsizlik ve ataksi gibi nörolojik belirtilere neden olabilir.

Uzun süre kullanıldıklarında meydana gelmesi olası (potansiyel) kardiyotoksik etkileri nedeniyle, oral antidiyabetiklerin kalp hastalarında kullanılmaması uygundur. Tip 1 diyabette, belirgin böbrek veya karaciğer yetmezliğinde, laktasyon sırasında ve teratojenik etki potansiyelleri nedeniyle **gebelikte kontrindikedirler**. Tüm gebelik süresince kullanılmamaları uygun olur.

Etkileşmeler: Sulfonilüreler, plasma albüminine yüksek oranda bağlandıklarından, onları oradan kovan ilaçlarla etkileşirler. Bu nedenle aspirin ve sulfonamidler bu ilaçların hipoglisemik yan tesir olasılığını artırır. Ayrıca, alkol karaciğerde glukoneojenezi inhibe ederek karaciğerde glukozun üretimini ve kana salıverilmesini azalttığı için sulfonilürelerin hipoglisemi yapıcı etkisini potansiyalize eder.

2. MEGLİTİNİDLER

Pankreas beta–hücrelerinin ATP'ye–duyarlı potasyum kanallarını sülfonilüre türevlerinden farklı bir mekanizma ile kapatan ve kanala bağlanma kinetiği onlarınkinden farklı olan yeni ilaçlar geliştirilmeye başlanılmıştır. Bunlardan ilki olan **repaglinid,** 1999'da bazı ülkelerde tıbbi kullanıma girmiştir. Onu nateglinid izlemiştir. Bu ilaçların farmakolojik etki profili, etkisinin kısa sürmesi dışında sülfonilürelerinkine benzer. Sülfonilüreler gibi, beta–hücresini SUR1 reseptörler aracılığı ile etkilerler. Böylece pankreas beta hücrelerinden insülin salgınlanmasını artırırlar; salgılama üzerindeki etkilerinin sülfonilürelerininkinden önemli bir farkı, daha kısa sürmesidir. Bu nedenle sülfonilüreler gibi günde bir kez değil, her öğün yemekten önce alınırlar ve yemek-sonrası glisemi yükselmesini baskılamak amacıyla kullanılırlar.

Repaglinid, barsaktan çok çabuk absorbe edilir, bu nedenle etkisi çabuk başlar. Karaciğerde hızlı bir şekilde inaktif metabolitlerine yıkılır. Bu nedenle böbrek işlevi azalmış hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Eliminasyon yarılanma ömrü 1 saatten daha kısadır.

Diyet ve ekzersizle yeterince kontrol altına alınamayan hafif tip 2 diyabet hastalarında bu uygulamalara ek olarak kullanılır. Metforminle yeterince tedavi edilemeyen tip 2 diyabet hastalarında onunla birlikte de kullanılabilir. Sülfonilüreler ile aynı hedef noktayı etkiledikleri için kombinasyonundan sinerji beklenmez.

Yemekten önceki 15-20 dakika içinde herhangi bir zamanda ağızdan alınır. Etkisi kısa sürdüğü için akut etkisi esas olarak postprandiyal (yemek–sonrası) hiperglisemiye kısıtlı kalır. Bu ilaç, etkisinin zaman boyunca seyrine göre, yemekten önce injekte edilen çabuk ve kısa etkili insülinin etkisini taklit eder. Son zamanlarda postprandiyal hipergliseminin koroner hastalığı için risk faktörü olduğu ve teda-

vinin yeterliliği bakımından açlık glisemisinden daha önemli bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Dozu, ana yemeklerden 30 dakika önce verilmek üzere günde 3 kez 0.5 mg'dır. Ana öğün atlanacaksa, bu grup ilaçlar da o öğün öncesi atlanmalıdır. Daha önce oral antidiyabetiklerle tedavi görmüş ya da glikozillenmiş hemoglobin düzeyi yüksek (%8 <) olanlarda bir kezlik repaglinid dozu 1 mg'dır. Alınan yanıta göre doz, 1–2 haftalık aralarla 4 mg'a kadar artırılabilir. Maksimum günlük dozu 16 mg'dır. Ağır böbrek ve karaciğer yetmezliğinde, 75 yaşını geçenlerde, gebelikte ve emzirenlerde kontrindikedir. Başlıca yan tesirleri bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, duruma göre kabızlık ve ciltte döküntü, ürtiker ve benzeri alerjik reaksiyonlardır. Serumda karaciğer enzimlerinin düzeyini yükseltebilir.

Bir diğer glinid olan **nateglinidi**n, etki mekanizması repaglinid ile aynı olup o da postprandial glisemiyi düşürür. İlacın digoksin, warfarin, troglitazon ve metforminle etkileşmediği saptanmıştır.

Nateglinid çabuk ve tama yakın absorbe edilir. Çok hızlı ve kısa süreli olarak etki eder. Etkisi 15-30 dakikada başlar ve maksimum etki 30-60 dakikada meydana gelir. Plazma insülin düzeyi 3-4 saat sonra eski haline gelir. İlacm eliminasyon yarılanma ömrü 1.4-1.8 saattir. Alınan dozun %80'i idrarla itrah edilir. Günde 3 kez ana öğünden 15-20 dakika önce 120 mg alınır; gerekirse doz 3 kez 180 mg'a kadar çıkartılır. Genellikle metforminin yetersiz kaldığı durumlarda onunla birlikte kullanılır. Hafif–orta derecede karaciğer yetmezliği durumunda ilacın farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik görülmez.

B. İnsüline duyarlılaştırıcılar

1. BİGUANİDLER

Bu ilaçlar moleküllerinde birbiriyle birleşmiş iki guanidin grubu içerirler. İlk bulunan ilaç fenformin (feniletilbiguanid)'dir. Biguanid türevleri diyabetli hastalarda hiperglisemiyi azaltırlar, fakat hipoglisemi yapmazlar. Normal deneklerde glisemiyi düşürücü etkileri yüksek dozda bile pek belirgin değildir. Bu gruptaki halen kullanılan tek ilaç olan metformin, genellikle, sulfonilürelerle kombine kullanılır. Yukarıda da belirtildiği gibi, aynı müstahzar içinde sabit kombinasyonu da mevcuttur.

Etki mekanizmaları, sulfonilürelerinkinden farklıdır. **Beta hücrelerini etkilemezler** ve insülin salgısını artırmazlar. Etkilerinin **pankreas dışındaki yapılar üzerinde** olduğu sanılmaktadır. İnsülin düzeyini azaltırlar. Etki mekanizmaları kesinlikle bilinmemektedir. Başlıca **üç mekanizma** ileri sürülmüştür: (i) Periferik dokularda insülin'in etkinliğini reseptör sonrası düzeyde artırırlar. Anaerobik glikolizi hızlandırmak suretiyle glukoz ütilizasyonunu artırırlar. Bunun sonucu laktik asid oluşumunu hızlandırırlar. (ii) İnce barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltırlarsa da bunun pratik önemi kuşkuludur. (iii) Glukoneojenezi azaltarak karaciğerden glukoz çıkışını azaltırlar; bu etkinin insülini potansiyalize etmeleri sonucu meydana gelmesi olasılığı vardır.

Metformin: Ağız yolundan alındığında çabuk absorbe edilir. Vücuttan çabuk elimine edilir, etki süresi kısadır. Plazma proteinlerine pek bağlanmaz (%5>). Eliminasyon yarılanma ömrü 1.3–4.5 saattir.

Metformin, sülfonilürelerin ve insüline duyarlaştırıcıların aksine, vücut ağırlığını çoğu olguda artırmadığından **şisman hastalarda** onlar yerine tercihan kullanılır. Yukarıda da belirtildiği gibi, yeni tanı konan diabetik hastalarda doğrudan tedaviye metforminle başlanması artık önerilmektedir. Yetersiz kalınırsa metformin, sülfonilüre türevi bir ilaçla veya bir glitazonla ya da gerekiyorsa bazal ya da yoğun insulin tedavisiyle, ya da inkretin bazlı tedavilerle (GLP-1 analogları, DPPIV inhibitörleri) kombineedilebilir. Tolere eden tüm vakalarda metforminin artık diğer tedavilerin yanında vazgeçilmez bir yeri olduğu unutulmamalıdır.

Başlangıçta günde 1-2 kez 850 mg alınır. Günlük doz giderek maksimum doz olan 3 kez 850 mg'a çıkarılır. En sık görülen akut yan tesirleri alanların %20'ye kadarında ortaya çıkan diyare, dispepsi, iştahsızlık, bulantı ve ağızda metalik tattır. Barsaktan B_{12} vitamini ve folik asid absorpsiyonunu azaltır.

Metformin çok seyrek olsa bile laktik asidoz yapabilir; insidensi 1000 hasta–yıl için 0.1'den düşük bulunmuştur. Laktik asidoz oluşanların pek çoğunda böbrek yetmezliği bulunduğu ve ilacın itrahının azaldığı saptanmıştır. Bu nedenle metformin alan hastaların **böbrek yetmezliği bakımından izlenmesi** ve hafif bile olsa yetmezlik oluşanlarda ilacın kesilmesi gerekir. Pratikte uygun şekilde verilen metforminin laktik asidoz yapması pek söz konusu değildir.

Metformin, dehidratasyon, karaciğer hastalığı, ağır kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, geçmişte laktik asidoz öyküsü, uzun sürecek açlık veya çok düşük kalorili diyet, alkolizm, sepsis, şok, myokard infarktusu gibi laktik **asidoz eğilimi yaratan durumlarda**, gebelerde ve emzirenlerde **kontrindikedir.**

2. TİAZOLİDİNDİONLAR

Çeşitli **tiazolidindion türevi** ilaçların, insülin rezistansı gelişmiş durumlarda hedef hücrelerin insüline duyarlığını artırdıkları ve rezistansı kısmen kırdıkları bulunmuştur. Bunlara **insüline duyarlığı artırıcı ilaçlar** adı da verilir. Klinik kullanıma giren ilk üye olan **troglitazon** 1990'ların ortasında kullanılmaya başlanmıştır. Seyrek de olsa, ölümcül olacak veya karaciğer transplantasyonu gerektirecek kadar ağır karaciğer nekrozu yaptığı için Mart 2000'de piyasadan çekilmiştir. Roziglitazon, kalp yetmezliği ve koroner kalp hastalığı yönünden riskli bulunarak piyasadan çekildiği için, şu sıralarda Türkiye'de sadece **pioglitazon** müstahzarları kullanılmaktadır.

Bu grup ilaçların deney hayvanlarındaki insülin rezistansı modellerinde karaciğer, çizgili kaslar ve yağ dokusu hücrelerinde glukoz transportörü sayısını artırmak suretiyle, hücrelerin, özellikle adipositlerin, glukoz ütilizasyonunu artırdıkları, insülin rezistansını azalttıkları ve ona duyarlığı artırdıkları gösterilmiştir. Sonuç olarak reziştan hastalardaki hiperinsülinemiyi, hiperglisemiyi ve lipid düzeyini düşürdükleri saptanmıştır. İnsülin konsantrasyonunu düşürmelerine karşın, hedef hücrelerde glukoz ütilizasyonunu artırırlar. Glikozillenmiş hemoglobin düzeyini de düşürürler. Biguanidler gibi, sadece antihiperglisemik etki yaparlar, **hipoglisemi yapmazlar. Normal kimselerde** in-

süline duyarlığı ve onun etkinliğini artıramazlar; glisemiyi değiştirmezler. İnsülin salgılanmasını artırmazlar.

Hücre düzeyindeki etki mekanizmaları tam olarak henüz aydınlatılmamıştır. Etkili olabilmeleri için ortamda insülin bulunmalı ve ona rezistans gelişmiş olmalıdır. Tiazolidindionlar, insülin hedef hücrelerinde, özellikle yağ dokusu hücreleri (adipositler)'de **"peroksizom proliferatörünü aktive eden reseptör–gama (PPARγ)"**adlı aslında bir nükleer transkripsiyon faktörü olan nükleer reseptörlere bağlanarak onu aktive ederler; başka bir deyişle bu reseptörlerin **agonist**idirler. Yağ dokusu hücresinde bu reseptörlerin bilinen bir doğal agonisti kandan depolanmak üzere hücreye giren **serbest (esterleşmemiş) uzun zincirli doymuş veya doymamış yağı asidleri**dir. Yağ asidleri çizgili kas hücresine de girerler, orada depo edilmeyip yakıt olarak kullanılırlar, böylece enerji oluştururlar. PPARγ çizgili kasta da bulunur. PPARγ, çekirdekte retinoid X-reseptörü ile etkileşir, onu stabilize eder ve onun genler üzerindeki etkinliğini güçlendirir. Bu etkileşme sonucu, gen transkripsiyonunu körükleyen (promoter) ko–faktörler, özgül genlerin düzenleyici bölgesinde toplanır. Bu olay lipid ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan genlerin, insülinin başlattığı sinyalleme kaskadı tarafından transkripsiyonunu hızlandırır. PPARγ, adipositlerde yoğun şekilde üretilir; ancak, iskelet kası hücresindeki miktarı azdır. Bu nedenle tiazolidindionların ana etki yerinin yağ dokusu olduğu sanılmaktadır. PPARγ etkinliğinin artması yağ depolanmasını artırır ve şişmanlamaya yol açar. Bu durumda gelişecek olan insülin rezistansının, belirli bir vücut ağırlığı düzeyinden sonra tiazolidindionların terapötik etkisini tersine çevirmesi beklenir.

Tiazolidindionların karaciğerden glukoz salıverilmesini azalttıkları ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. GLUT–4'lerin sentezini artırarak yağ ve çizgili kas hücrelerinde glukoz girişini artırırlar. Yağ depolanmasını artırmaları nedeniyle kanda serbest yağ asidi düzeyini ve çizgili kasa sunumunu azaltırlar.

Troglitazon'un piyasadan kaldırılmasından sonra çıkan **rosiglitazon** ve **pioglitazon,** hepatotoksik etki potansiyellerinin düşük olması nedeniyle bu ilacın yerini almıştır. Hiperinsülineminin ve insülin rezistansının eşlik etmesi nedeniyle sadece tip 2 diyabette kullanılırlar. Tip 1 diyabette yerleri yoktur. Diyet ve ekzersizle kontrol altına alınamayan hafif olgularda tek başlarına kullanılabilirler. Her ikisi de metforminle birlikte kullanılabilir. Pioglitazon ve rosiglitazon sülfonilüreler ya da metforminle yeterli yanıt alınamamışsa onlara eklenebilir. Kombine tedavi ile glisemide daha fazla bir düşme meydana gelir. Bazı ülkelerde 1 veya 2 mg ya da 4 mg rosiglitazon + 500 mg metformin içeren sabit kombinasyonlu tabletleri pazarlanmıştır (Avandamet gibi). Bu şekildeki kombine tedavi veya sabit kombinasyon, tiazolidindion + sulfonilüre şeklindeki kombine tedaviye, özellikle obez hastalarda, tercih edilir. Ancak bu preparat şu anda roziglitazonun piyasadan çekilmesinden dolayı bizde mevcut değildir.

Pioglitazon ağızdan günde bir kez 15 mg verilir; alınan yanıta göre doz giderek 45 mg kadar artırılabilir. Rosiglitazon ağızdan günde 4–6 mg alınır. Günde en fazla 8 mg verilir. Her iki ilaç da vücut ağırlığını artırır. Vücutta su tutulması ve ödem yapabilirler; kalp yetmezliği olanlarda kontrindikedirler. Çok düşük dansiteli lipoprotein içindeki trigliseridlerin hidrolizini artırdıklarından ÇDDL düzeyini düşürürler. YDL düzeyini artırırlar. Rosiglitazon DDL düzeyini artırır; pioglitazon artırmaz. Ancak rosiglitazon YDL'yi artırdığı için aterojenez bakımından önemli bir gösterge olan DDL/YDL oranını değiştirmez. Hepatotoksik etki potansiyelleri düşüktür. Rosiglitazonun kan ALT enzimi düzeyinde belirgin bir artma yapmadığı bildirilmiştir. Ancak literatürde çok az sayıda da olsa rosiglitazon'a bağlı ciddi hepatoselüler zedelenme olguları yakın zamanda rapor edilmiştir.

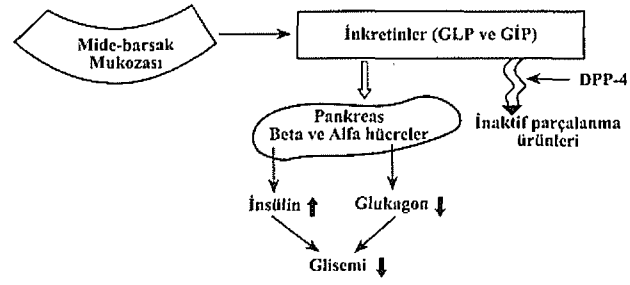
Rosiglitazon ateroskleroz gelişmesi riskini artarır; bu bakımdan pioglitazon daha selim gözükmektedir. Rosiglitazon ve pioglitazonun insülinle kombine edildiği zaman, konjestif kalp yetmezliği (KKY) insidensini artırdığı son yıllarda saptanmıştır. Bu nedenle bu ilaçların KKY olan veya KKY öyküsü bulunan hastalarda kullanılmaması gerekir. Rosiglitazonun, özellikle insülin ile kombine edildiği zaman iskemik kalp hastalığı riskinde hafif bir artma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle rosiglitazonun iskemik kalp hastalığı veya periferik arter hastalığı olan hastalarda ve akut koroner sendromu sırasında kullanılması tavsiye edilmez. Rosiglitazona başlanmadan önce hastanın kardiyovasküler hastalık riski bakımından iyice değerlendirilmesi ve insülin rosiglitazon kombinasyonunun ancak istisnai durumlarda kullanılması tavsiye edilmektedir.

Pioglitazon çok sayıda ilacın inaktivasyonunda rol oynayan **CYP3A4** enzimini indükler. Kendisi de kısmen bu enzimle yıkıldığı için, bu enzimi inhibe eden ketokonazol, itrakonazol eritromisin ve diğer ilaçlarla, ayrıca bu enzim tarafından yıkılan diğer ilaçlarla etkileşme potansiyeli vardır.

Bu grup ilaçların en önemli yan etkilerinden biri de, kırık riskini artırmalarıdır. Bu, özellikle 70 yaş üstü kadınlarda daha belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu açıdan kullanımları, osteoporotic kırığı olan yada kırık risk faktörlerini taşıyanlarda önemli ölçüde sınırlandırılmalıdır.

C. İnkretin-Mimetikler

Konunun başlangıcında insülin salıverilmesinin düzenlenmesinde rol oynadığı belirtilen, inkretinler adı verilen insulin salgılatıcı, *glukagon-benzeri peptid-1*



Şekil 77.6. Mide-barsak kanalı mukoza hücrelerinden dolaşıma salgılanan inkretin hormonların (glukagon-benzeri peptid-1 [GLP-1] ve GİP (glukoza-bağımlı insülinotropik peptid [GİP]) pankreasta, kendilerine özgü GPKR tipi membranal reseptörler üzerinden beta ve alfa hücreleri etkileyerek insülin salgılanmasını artırmaları ve glukagon salgılanmasını azaltmaları ve DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) enzimi ile inaktif parçalanma ürünlerine yıkılmaları.

(GLP-1) ve *glukoza-bağımlı insülinotropik peptid (GİP)* çok kısa etkili barsak hormonlarıdır ve yarılanma ömürleri birkaç dakikadır, kan dolaşımı içine salgılandıktan sonra dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) adlı enzim tarafından hızla inaktive edilirler. Bu nedenle inkretinlerin analogu veya agonisti olan uzun ömürlü ilaçlar ya da DPP-4 enzimini inhibe ederek inkretinlerin inaktivasyonunu yavaşlatan DPP-4 inhibitörleri ilaç olarak geliştirilmiş ve kullanıma girmiştir. Bunlara genel bir adla **inkretin-mimetik ilaçlar** adı verilir. Yakın zamanda bu grubun yeni üyelerinin klinik kullanıma girmesi beklenmektedir. Halen kullanıma girmiş olan üç ilaç eksenatid (exenatide), sitagliptin ve vildagliptin'dir.

Bu grup ilaçlar inkretinler bağlamında belirtildiği gibi, pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırırlar ve glukagon salgılanmasını azaltırlar (Şekil 77.6). Midenin boşalmasını geciktirerek besin maddelerinin sindirimini ve barsaktan emilmesini yavaşlatırlar. Ayrıca iştahı azalttıkları için besin alımını azaltma ve kilo kaybı yapma potansiyelleri vardır. Kilo artırmamaları bakımından biguanidlere benzerler.

1. GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 (GLP-1) AGONİSTLERİ

Eksenatid: Bir kertenkele türünün tükrük bezinden elde edilen eksendin-4 adlı polipeptidin sentetik şeklidir. Amino asid ardışımı GLP-1 ile %50'den fazla homoloji gösterir ve DPP-4 ile inaktivasyona dayanıklıdır. Diyabet tedavisine ilk giren GLP-1 reseptör agonistidir. Tip 2 diyabet tedavisinde metformin veya sülfonilüreler yetersiz kaldığında onlardan biri veya ikisi ile kombine edilerek kullanılır. İki ana öğünden önce 1 saat içinde cilt altından günde 2 kez 5 mikrogram injekte edilir. Günlük injeksiyonlar arasında en az 6 saat aralık bırakılmalıdır. Gerekirse, bir ay sonra bir kezlik doz 10 mikrograma çıkarılabilir. Başlıca yan tesirleri gastrointestinal sistemle ilişkili olanlardır (bulantı, kusma, ishal, dispepsi, karın ağrısı, şişkinlik, reflu gibi). İştah azalması ve nadiren anafilaktik reaksiyonlar ve kabızlık yapabilir. Ciddi hemorajik veya nekrotizan pankreatit bildirilmiştir.

Liraglutid: Liraglutid oluşturulurken, GLP-1'in amino asit dizisinde iki değişiklik yapılmıştır; 26. pozisyonda bir yağ asidi lizine bağlanmış ve 34. pozisyondaki lizin arginin ile değiştirilmiştir.

Bu değişiklikler kendi-kendine birleşmede artış (subkutan depodan emilimi yavaşlatır), albümin bağlama ve DPP-IV'ye duyarlılığın azalmasıyla sonuçlanır ve bu durum plazma-yarı ömrünü uzatırken etkisini arttırır. Bu nedenle, doğal GLP-1'in klinikte kullanılamamasının en büyük nedeni olan kısa-yarı ömür problemi aşılmıştır. Günde 1.2 veya 1.8 mg tek doz parenteral uygulamasıyla HbA1c'de önemli oranda düşmeler sağlandığı LEAD çalışmalarıyla gösterilmiştir. Bulantı yapabilir, ancak uygulama sonrası birkaç hafta içinde buna karşı tolerans gelişmektedir. Metformin ve diğer oral antidiabetik ilaçlarla kombine edilebilir. Henüz Türkiye'de ruhsatlanmamış olan bir ilaçtır, ancak birçok Avrupa ülkesinde ruhsatlı ve aktif olarak kullanımdadır.

2. DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 (DPP-4) İNHİBİTÖRLERİ

Sitagliptin ve vildagliptin ve saxagliptin: Yukarıda zikredilen iki inkretin hormonu yıkan dipeptidil peptidaz-4 enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek bu hormonların etkililiğini güçlendirir ve süresini uzatırlar. Peptid yapılı olmadıkları için ağız yolundan verilmeleri ve eksenatidin aksine inkretin reseptörlerini doğrudan etkilemedikleri için daha az gastrointestinal yan tesir yapmaları bu ilaçlara avantaj sağlar.

Sitagliptin'in tip 2 diyabet tedavisinde indikasyonu eksenatidinki ile aynıdır. Vildagliptin ondan farklı olarak tiazolidindionlarla da kombine edilmek üzere ilave bir indikasyon almıştır. Gastrointestinal bozukluklar, periferik ödem ve hipoglisemi yapabilirler. Vildagliptin'in hepatotoksik etki potansiyeli vardır, karaciğer işlev bozukluğunda kullanılmamalıdır. İki ilaç da ketoasidoz, gebelik ve emzirme durumlarında kontrindikedir.

Sitagliptin erişkinlerde ağızdan günde bir kez 50 mg verilir; birlikte verilen sülfonilüre ilacın dozunun azaltılması gerekebilir. Vildagliptin metformin veya tiazolidindionlarla kombine halde ağızdan günde 2 kez 50 mg ve bir sülfonilüre ile kombine edilecekse günde bir kez sabahleyin 50 mg verilir. Metforminle sabit kombinasyon preparatı da pazarlanmıştır.

Saxagliptin Türkiye'de çok yeni ruhsatlandırılmış bir DPP-IV inhibitörüdür. 5 mg.lık tablet oral olarak günde tek doz alınmalıdır. Metforminle ve diğer oral antidiabetik ilaçlarla kombine edilebilir.

III. Diğer Antidiyabetik İlaçlar

Glukozidaz inhibitörleri: İnce barsak epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan **alfa–glikozidaz** enzimi besinler içinde alınan nişasta gibi polisakaridleri ve sükroz (şeker) gibi disakaridleri glukoz, fruktoz ve diğer monosakaridlere hidroliz ederek sindirir. Bu sayede besinsel karbonhidratlar glukoz ve benzeri monosakaridler şeklinde barsaktan absorbe edilebilir hale getirilmiş olur. Oligosakarid analogu olan **akarboz** ve monosakarid analoğu olan **miglitol** bu enzime, sindirilecek karbonhidrat moleküllerine göre bin kez veya daha yüksek afinite ile bağlanır ve karbonhidratların bağlanmasını kompetitif şekilde inhibe eder. Sonuçta, sindirilemeyen karbonhidratlar absorbe edilemeden barsak lumeninde kalır ve dışkı ile atılır. Bu ilaçlar besin içinde alınan glukozun ince barsak epitelinde sodyum–glukoz kotransportu ile absorpsiyonuna dokunmazlar.

Yemeklerin başında alındıkları zaman posprandiyal kan glukozu yükselmesini yaklaşık %30 ile %50 oranında azaltırlar. Tek başlarına verildiklerinde hipoglisemiye neden olmazlar. Ancak insülin, sulfonilüreler veya repaglinid ile tedavi edilenlerde kullanılırlarsa bu ilaçların hipoglisemi yapma riskini artırırlar. Uzun süre kullanılırlarsa glikozillenmiş hemoglobin yüzdesinde 0.5–1 yüzde puanı kadar, ufak bir azalma yaparlar.

Alfa–glikozidaz inhibitörleri, diyet ve egzersizle kontrol altına alınamayan hafif diyabette bu önlemlerle birlikte

tek başına kullanılabilir. Oral antidiyabetik ilaç alanlarda onlarla birlikte kullanılabilirler; akarbozun, bu ilaçların hiperglisemiyi düşürücü etkinliğini, fazla olmasa da istatistikçe anlamlı derecede artırdıkları gözlemlenmiştir.

Akarboz, absorbe edilmediği için enterositlerin apikal membranı, üzerindeki enzimi lokal etkisi ile inhibe eder. Başlangıçta tek doz (bir yemekte) 50 mg dozunda yemeğe başlamadan hemen önce alınır. Birden tam dozda alınması barsaktaki dayançsızlık belirtilerini artırır. Giderek günde iki kez, daha sonra üç kez alınmaya başlanır. Gerekirse 6–8 hafta sonra bir kezlik doz 200 mg'a yükseltilir.

Miglitol, tamamiyle absorbe edilir ve enterositlerin içinde birikir. Alfa–glukozidaz üzerindeki etki gücü, akarboza göre 6 kez daha fazladır. Başlangıç dozu günde bir kez 25 mg'dır; akarboz için tanımlanan şekilde kullanılır. Giderek günde 3 kez verilmeye başlanır ve bir kezlik doz gerekiyorsa 100 mg'a yükseltilebilir.

Bu iki ilacın en sık görülen ve ortak olan yan tesiri **flatuians** (karında gaza bağlı şişkinlik, geğirme ve yellenme)'dir. Hastaların %20–30'unda görülür ve hastanın ilacı bırakmasına yol açabilir. Bu olay, ince barsakta sindirilmiyen karbonhidratların kalın barsağa ulaştığında orada mikrofloranın mikroorganizmaları tarafından parçalanması sırasında çıkan gaza bağlıdır. Doz hızlı yükseltilirse görülme sıklığı artar. Karın ağrısı, feçeste yumuşama ve ishale neden olabilirler. Antasid kullanılması gaz üzerinde etkili değildir. Akarboz seyrek de olsa serumdaki karaciğer enzimlerinin düzeyini yükseltebilir; sarılık ve hepatit bildirilmiştir. Alerjik cilt döküntülerine neden olabilir.

Guar sakızı: Hindistanda yetişen Cyamposis türü bir bitkinin endosperminin öğütülmesi ile elde edilen galaktoz ve mannozdan zengin bir polisakkarid içeren bitkisel üründür. Olasılıkla barsaktan karbonhidrat absorpsyionunu yavaşlatarak diyabetli hastada postprandiyal glisemiyi bir miktar düşürebilir. Damping sendrom belirtilerini hafifletmek için de kullanılabilir. Yemekten hemen önce 5 g bir bardak su da karıştırılarak günde 3 kez alınır. Susuz veya az suyla alınırsa boğazda tıkanma yapabilir. Hipolipemik etkinliği de vardır.

Aldoz redüktaz inhibitörleri: Bu **enzim**in etkisiyle diyabetlilerde glukozdan aşırı miktarda sorbitol oluşması sonucu intraselüler sorbitol düzeyinin yükselmesi, poliol yolağı üzerinden hücrelere glukoz girişini artırır, membran permeabilitesini bozar, böbrek, retina ve periferik sinir hücrelerinin fonksiyonlarını bozar. Sözkonusu ilaçlar glukozun sorbitola dönüşmesini inhibe ederler; bu dönüşmenin diyabetik nöropati, retinopati ve olasılıkla nefropatideki önemi nedeniyle bu tür ilaçlar onları önlemek amacıyla geliştirmişlerdir. Halen **tolrestat, sorbinil, alrestatin** ve diğer bazı ilaçlar deneme dönemindedir.

İnsülin ve Oral Antidiyabetik İlaçların Klinik Farmakolojisi

Diabetes mellitus hakkında genel bilgi

Diabetes mellitus hiperglisemisinin ve lipid ve protein metabolizmasındaki bozuklukların eşlik ettiği **göreli** veya **mutlak insülin eksikliği sendromu**dur. Toplum içinde diyabet prevalensinin bazı ülkelerde yapılan incelemelerde %1–2 arasında olduğu kestirilmiştir. Türkiye'de 25000 bireyi içine alan bir tarama çalışmasında (TURDEP, 2002) prevalansının %7.2 düzeyinde olduğu saptanmıştır. 2010 yılında yayınlanan TURDEP-2 çalışmasında ise bu prevalansın yaklaşık 2'ye katlandığı, yani %14'lere ulaştığı bildirilmektedir.

Diyabetin tarihsel olarak ilk farkedilen bulgularının glukoz metabolizmasındaki bozukluklarla ilgili olması (glukozüri ve hiperglisemi gibi) ve bu bozuklukların ölçülmesinin kolaylığı, klinik ve laboratuvar incelemelerinde bu tür bulgulara ağırlık verilmesine yol açmıştır. Gerçekte diyabette sadece glukoz değil, fakat lipid ve protein metabolizması da bozulmuştur. Metabolizma bozukluğu, zamanla vasküler sistemde ve periferik somatik ve otonom sinir sistemlerinde bozukluk yapar. Vasküler bozukluklar daha ziyade kapillerler ve arteriyoller gibi küçük damarların düzeyinde olur yani genel bir adla **mikroanjiyopati** şeklinde olur. Damarları en fazla etkilenen organlar böbrekler (**diyabetik nefropati** veya diğer adıyla **glomerüler mikroanjiyopati**) ve retina'dır (**diyabetik retinopati**). Aterosklerotik kalp–damar hastalıklarının oluşmasında diyabet, en önemli birkaç risk faktöründen biridir. Nöron düzeyindeki zedelenmede (**diyabetik nöropatide**) vücut sıvılarında konsantrasyonu yükselmiş olan glukozdan aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile hücre içinde aşırı miktarda sorbitol meydana gelmesinin katkısı vardır.

Antidiyabetik ilaçlarla tedavinin etkinliğinin rutin göstergesi, kural olarak gliseminin normal veya duruma göre normale yakın düzeye döndürülmesi ve o düzeyde sürdürülmesidir. Bu nedenle gliseminin diyabet ve onunla ilgili durumlardaki önemine aşağıda kısaca değinilmiştir.

Gliseminin durumu: Gliseminin ölçülmesi ve izlenmesi, diyabet tanısında en önemli kriterdir. **Açlık glisemisi** yanında, 10–16 saat aç bırakılmış kişilere sabahleyin ağızdan 75 gram (gebelerde 100 gram ve çocuklarda 1.75 g/kg) glukoz verilerek yapılan **glukoz yükleme veya diğer adıyla glukoz tolerans testi** sırasında meydana gelen glisemi artmasına bakılır. Klinik yönden normal durum ile diyabetik durum arasında yer alan **"bozulmuş glukoz toleransı"** (impaired glucose tolerance, IGT) adı verilen bir durum ayırt edilir. Bu durumdaki kişilerin sadece %20 kadarında ileride diyabet geliştiği, %30 kadarında gliseminin normale döndüğü ve bu durumu devam edenlerde makroanjiyopatinin gelişmediği görülmüştür. Gebelerde, **gebelik diyabeti** denilen durumun tanısına götüren glisemi sınırları biraz farklıdır.

Aşağıda **açlık halinde ve yüklemeden sonra geçen belirli sürelerde** ölçülen plazma glukoz düzeyine (mg/dl) bakarak saptanan diyabet tanısına ait kriterler gösterilmiştir (ADA, 2012):

	Açlık	1 saat	2 saat	3 saat
Normal	100>*	—	140>	–
Bozulmuş glukoz tolerans	100–125	—	140–200	–
Diabetes mellitus	126<	—	200<	–

* İngilizcede "more/less than" sözcükleri sayının önüne geldiği için bu işaret öne konur; Türkçede "den büyük/küçük", sayıdan sonra geldiği için işaret arkaya konmuştur.

Gebelik diyabeti (100 gr OGTT)	105<	180<	155<	140<

Aşikar klinik belirtiler gösterenlerde veya tekrarlanan ölçümlerde açlık plazma glukoz düzeyi 126 mg/dl'yi geçen ya da günün herhangi bir saatinde (rastgele) glukoz düzeyi 200 mg/dl'yi geçenlerde yükleme yapılmadan diyabet tanısı konulabilir. Ancak tanının, en az iki farklı zamanda yapılan ölçümlerle teyit edilmesi gerekir. Açlık plazma glukozunun 110-125 mg/dl arasında olduğu, ancak glukoza toleransın normal olduğu bir durum da vardır; buna **"bozulmuş açlık glukozu"** (impaired fasting glucose, IFG) adı verilmektedir (ADA, 2012).

Son yıllarda HbA1c'nin de tanı amacıyla kullanılabileceği ileri sürülmüştür (ADA/EASD). Buna gore, HbA1c'nin %6'nın altında olduğu vakalar normal olarak nitelenmiş, %6-6.5 arası prediabet, %6.5'un üzeri ise diğer testlerle konfirme edilmek suretiyle diabetik durum olarak kabul edilmiştir.

Tam kan ve plazma veya serumdaki glukoz düzeyleri arasında fark vardır; şöyle ki plazma veya serumdan ölçülen glisemi kandakinden %10–15 kadar yüksektir. Bunun nedeni, plazma kadar glukoz içermeyen kan hücrelerinin serum veya plazmada yokluğudur. Plazma veya serumdaki düzey, interstisyel sıvıdaki düzeye daha yakındır ve hematokritten bağımsızdır; bu nedenle laboratuvarlarda bu ölçülür. Kandaki normal açlık düzeyi 60–110 mg/dl ve diğer iki yerdeki 70–120 mg/dl'dir. Altmış yaşından yukarı olanlarda bu sınırlara yaş başına 1 mg/dl'lik bir ilave yapmak gerekir.

Glisemi ile birlikte bazı durumlarda **glikozillenmiş hemoglobin düzeyi** de ölçülür. Bu ölçüm ya glikozillenmiş Hb'nin ana komponenti olan **Hb A_{1C}** üzerinden yapılır veya totali üzerinden yapılır. Kandaki glukoz, bir ketoamin reaksiyonu ile hemoglobin'in iki beta–zincirinin N–terminal amino asidini glisemi ile orantılı bir derecede ve geri-dönüşsüz bir biçimde glikoziller. Glikozillenmiş hemoglobin'in kandan uzaklaştırılması ancak eritrositlerin yıkımı ile olur; bu yıkımın yarılanma ömrü 60 gün kadardır. **Glikozillenmiş hemoglobin'in total hemoglobine oranı** normalde %5–8 kadardır; uzun süren hiperglisemi bu oranı %15'e ve hatta daha yukarıya çıkarabilir. Glikozillenmiş hemoglobin düzeyi (yüzdesi), glisemi gibi ölçüm anındaki glisemi düzeyini değil, **son 2–3 ay içindeki glisemin ortalama düzeyini** yansıtır.

Glukozüriye yakın zamana kadar glisemi düzeyinin göstergesi olarak klinikte fazla önem verilirdi. Ancak idrarda glukoz ölçüm yöntemlerinin gösterdiği değerler arasıdaki farklılıklar, idrardaki düzeyin idrar toplama anındakini değil, daha önceki durumu (örneğin sabah idrarının sadece sabahki glukozüriyi değil gece boyunca olanı da) yansıtmasından doğan sorunlar ve böbrek glukoz eşiğinin değişkenlik göstermesi gibi faktörler bu parametrenin önemini azaltmıştır.

Diabetes mellitus'un tipleri: Diyabetin olguların büyük kısmını kapsayan iki ana tipi ve daha seyrek görülen bazı özel tipleri vardır. İki ana tipin (Tip 1 ve Tip 2) ayırtettirici temel özellikleri etyolojide ilkinde otoimmünitenin rol oynaması, diğerinde ise otoimmünitenin değil insulin rezistansı ve beta hücresi sekretuvar bozukluğunun olmasıdır:

(i) Tip 1 diyabet: Juvenil diyabet, gençlikte başlayan diyabet veya ketoza yatkın diyabet diye de adlandırılır. İnsülin salgılayan beta hücreleri harap olmuş ve insülinemi azalmıştır. Olguların çoğunda adacık hücrelerine karşı otoantikor hastalığın başlangıç dönemi hariç bulunmaz ve hastalık genellikle bir virus infeksiyonu sonucu oluşur; geri kalanlarda otoantikor titresi yüksektir ve diyabetle birlikte diğer bazı otoimmün hastalıklar da bulunur. Erişkin çağda başladığı zaman özellikle glutamik asid dekarboksilaza (GAD) karşı antikorların bulunması tanı açısından önemlidir. Glisemiyi kontrol altına almak, ketozu önlemek ve hastanın yaşamını sürdürmek için, dışardan insülin verilerek, **mutlak insülin eksikliğ**inin giderilmesi gerekir. Belirli bazı HLA antijen tipleri (DR 3 ve 4, DQβ-non-Asp 57 gibi) bu tip diyabetli hastalarda yoğunluk gösterir. Kalıtımla yakın bir ilişki göstermez.

(ii) Tip 2 diyabet: Bu tip diyabet olgularında beta hücrelerde insülin yapılması ve depolanması genellikle bozulmamıştır; salgılanmada periferdeki insulin rezistansını kıramayacak boyutta göreceli bir azalma söz konusudur. **İnsülinemi** biraz azalmış, normal veya artmış bulunabilir. Önemli bir temel bozukluk hedef hücrelerde insülin reseptör sıklığının azalması veya hücre içinde postreseptör düzeyde insülin etkinliğinin azalması ve direnç gelişmesidir.

TABLO 77.7
Tip I ve tip II diyabetin başlıca klinik belirtilerinin karşılaştırılması[1]

Belirti	Tip 1 diyabet	Tip 2 diyabet
Hiperosmolalite belirtileri (poliyüri, susama, noktürnal enürezis gibi)	++	+
Ketoasidoza yatkınlık	+	–
Kilo kaybı ve polifaji	++	–
Güçsüzlük ve yorgunluk	++	+
Kronik cilt infeksiyonları, yaygın kaşıntı ve vulvovajinit	+	++
Periferik somatik ve otonomik nöropati ve tekrarlayan görme bulanıklığı	+	++
Şişmanlık	–	+[2]

1. Karam ve diğ., 1986'dan yararlanarak hazırlanmıştır.
2. Olguların ancak %15–20'si şişman değildir.

Tip 2 diyabet kalıtımla yakın bir ilişki gösterir; bu nedenle **ailesel yatkınlık (predispozisyon)** sözkonusudur. Bulgular poligenik bir kalıtım olduğunu düşündürmektedir.

Tip 2 diyabetin **obez (şişman) ve non–obez (şişman olmayan) alt–tipleri** vardır. **Obez grup,** olguların yaklaşık % 80–85'ini oluşturur. **Obez grupta** aşırı beslenme ve besin maddelerinin kandan hücrelere geçip depolanmasının azalması, beta hücresi stimülasyonuna ve bunun sonucu **hiperinsülinizme** neden olur; o da hedef hücrelerde reseptör sıklığını azaltır ve ayrıca postreseptör nitelikteki insülin direncine de yol açar. Diyetin düzenlenerek besin alımının azaltılması, vücut ağırlığım düşürerek belirtilen durumu ortadan kaldırır ve insüline duyarlığı artırır. Şişmanlık jinoid tipte değil, **android tiptedir.** Bu durumda kalça ve alt ekstremitelerden ziyade gövde, göğüs ve baş–boyunda (sentripedal) yağ toplanması vardır. **Obez–olmayan hastaların** çoğunda diyabetin patojenezinde beta–hücresi disfonksiyonunun rol oynadığı sanılmaktadır. Şöyle ki; glukoz düzeyi yükseldiği zaman, insülin salgılanmasında meydana gelen ve beta hücrelerinin glukoreseptörlerinin uyarılmasına bağlı olan başlangıçtaki artma (Şekil 77.2) ortadan kalkmıştır veya gecikme gösterir. Ancak amino asid infüzyonu, sulfonilüre bileşiklerinin verilmesi veya glukagon injeksiyonu gibi diğer uyaranlarla meydana getirilen insülin salgılanmasında bozukluk yoktur. **Obez–olmayan alt–tip, oral antidiyabetiklere daha iyi yanıt verir.** Bunlarda insülin tedavisi gerektirenlerin oranı genellikle daha azdır. Bu alt–tipin genetik bozukluğa bağlı seyrek görülen bazı **özel şekilleri** vardır. Bunlar otozomal dominant obez–olmayan tip 2 diyabet (Mason tipi diyabet) ve mutant insülin salıverilmesinin (pro–insülin molekülündeki veya insülin molekülündeki mutasyona bağlı anormallikler gibi) eşlik ettiği diyabet türleridir.

(iii) Diğer özel diyabet tipleri: Pankreas hastalıkları (alkolizme bağlı ve diğer tür pankreatitler gibi), diyabetojenik hormonların aşırı salgılanması halleri (Cushing sendromu veya hastalığı, feokromositoma, glukagonoma ve pankreatik somatostatinoma gibi) ve diyabetojenik etkili ilaçlarla (glukokortikoidler, oral kontraseptifler ve insülin salıverilmesini azaltan tiazid diüretikler, beta–blokörler, kalsiyum antagonistleri ve feniton gibi) tedavi, insülin geni, insülin reseptör geni ve glukokinaz geni mutasyonlarına bağlı kalıtsal diyabet gibi nadir görülen özel diyabet tipleri ile genetik bazı hastalıklara eşlik eden (örneğin Down sendromu gibi) diyabet türlerini de kapsar.

(iv) Gebelik diyabeti (jestasyonel diyabet): Gebelikte başlayan veya ilk kez gebelik sırasında farkedilen ve insüline duyarlığın azalmasından ileri gelen geçici diyabet durumudur. Glukoza toleransın bozulması ve diğer belirtiler gebelikten sonra da devam ederse kalıcı bir diyabet durumu sözkonusudur.

Diyabetin klinik belirtileri: Diyabetin en sık görülen iki şeklinden biri olan **tip 2 diyabet** genellikle yavaş gelişir ve uzun yıllar asemptomatik seyredebilir; temel belirtileri genellikle hafif veya orta derecede olur. Diğer şekil olan tip 1 diyabet ağır bir diyabet şeklidir, sıklıkla çocuklarda ve gençlerde olur. Başlamasından kısa bir süre sonra (birkaç hafta veya birkaç ay gibi) belirtiler şiddetli bir şekilde ortaya çıkar. Hiperglisemi ve onun yol açtığı hiperosmolaliteye bağlı osmotik diürez, poliüri ve susama gayet belirgindir. Kilo kaybı ve ketoasidoz gelişmesi Tip 1 diyabette olağandır.Bu iki diyabet tipinin belirtileri karşılaştırmalı olarak Tablo 77.7'de gösterilmiştir.

DİYABETTE TEDAVİ İLKELERİ VE UYGULAMA ESASLARI

Diyabette tedavi ile **erişilmesi genellikle öngörülen uç nokta** ("end–point") **hipergliseminin elverdiğince normal sınırlara düşürülmesi veya bu sınıra yakın tutulmasıdır.** Glükozüri ve ketonemi daima önlenmelidir. Kavramsal olarak gliseminin düzeltilmesinin, karbonhidratlar dışındaki metabolizma bozukluklarını da düzelteceği kabul edilir; fakat bu varsayım tamamiyle doğru değildir. Hiperglisemi tek başına sağlık için zararlı bir bozukluktur; ancak hafif hiperglisemisi ve glukoz dayançsızlığı olan, hafif erişkin tipi diyabetli bir kimsede, hiperglisemiyi tedavi etmenin mortaliteyi düşürmesini kanıtlayan yeterli veri yoktur. Öte yandan ileri derecede ve uzun süren hiperglisemisi olan bir hastada yapılan aynı tedavi, nöropati ve mikroanjiyopati gibi iki temel komplikasyonu geciktirir. Mikroanjiyopatinin, hiperglisemiye bağlı bir olay olmadığı ve **diyabetle birliktelik (ko–ekzistans) gösteren** ayrı bir genetik bozukluğa bağlı olduğu ileri sürülmüşse de, son deneysel kanıtlar bu görüşü doğrulamamaktadır.

Diyabet tedavisinin ana öğeleri diyetin düzenlenmesi ve bu arada şişman tip 2 diyabetlilerin ideal ağırlığa döndürülmesi, ekzersiz, insülin uygulanması ve sadece tip 2 diyabetlilerde, gerektiğinde oral antidiyabetik ilaç verilmesidir.

İnsülin, tip 1 diyabette kullanılabilecek tek ilaçtır. Tip 2 diyabette ise insülin ve oral antidiyabetik ilaçlar arasında duruma göre tercih yapmak gerekir. Diyet ve ekzersizle hiperglisemisi kontrol altına alınamayan asemptomatik veya hafif semptomları bulunan hastalarda başlangıçta genellikle **oral antidiyabetik bir ilaç** insüline tercih edilir. Oral antidiyabetikler ile başlangıçtan itibaren glisemide yeterli bir düşme sağlanamamışsa **(primer başarısızlık)** veya bir süre yeterli derece etkili bulunduktan sonra ilaç kombinasyonları yetersiz olmaya başlamışsa **(sekonder başarısızlık), insüline geçmek** gerekir. Ancak arta kalmış beta hücrelerinin korunması ve glukoz toksisitesinin önlenmesi açısından insüline geçiş ve erken kombinasyon tedavileri diabetolojide öncelik kazanmaya başlamış durumdadır. Açlık glisemisinin çok yüksek olması da (250 mg/dl'nin üstü gibi) ilk ilaç olarak insülin ile tedaviye başlamayı gerektirir. C peptid düzeyinin düşüklüğü (insülin sentez ve salıverilmesinin azalması) da insülinle başlamayı gerektiren bir faktördür. İnsülin ile başlayıp yeterli derecede stabilize edilen hastalarda, yukarıda belirtildiği gibi, duruma göre insülin kesilip oral antidiyabetik ilaç tedavisine geçilebilir. Bazı durumlarda bu iki tür ilacın **birlikte kullanılması gerekli olabilir.**

İnsülin tedavisinin yararı ile ilgili **önemli kavramlardan biri,** dışardan ilaç olarak insülin injekte etmek suretiyle, vücutta fizyolojik olarak oldukça karmaşık bir düzen içinde salıverilen **doğal insülin'in etkilerinin yakından taklit edilmesinin mümkün olmaması** ve yararın sınırlı olmasıdır. Diğer bir önemli nokta, insülin dozunun mümkün olduğu kadar düşük tutulmasıdır; bunun aksi yapılırsa

hem hipoglisemi nöbeti olasılığı artar ve hem de hiperinsulinemi sonucu, tip 2 diyabetlilerde hedef hücrelerde insülin reseptör sıklığındaki azalma daha da artırılır. Hiperglisemiinin insülin tedavisi ile 24 saat boyunca dakik bir şekilde normale döndürülmesi ideal olarak erişilmesi gereken bir hedeftir. Ancak bunun tam olarak gerçekleştirilmesi genellikle zordur ve hem de hipoglisemi tehlikesini artırır.

Uyuncu ve motivasyonu yeterli olmayan, 65 yaşını geçmiş hastalarda, asemptomatik olanlarda, vücut ağırlığını düşüremeyen ya da düşürmek istemeyen şişman kimselerde, ilaca iyi yanıt vermeyenlerde veya ağır hipoglisemi nöbeti eğilimi gösteren tip 2 diyabetlilerde, insülin veya oral antidiyabetiklerle yapılan tedavide öngörülen **glisemik hedefler, idealin üstünde tutulabilir.** Son zamanlarda özellikle tip 1 diyabetlilerde kullanılmak üzere, sürekli ve ayarlı insülin injeksiyonu yapan ve fizyolojik insülin salgılanmasını mümkün olduğu kadar yakından taklid etmeye ve glisemiyi kesintisiz ve sıkı bir şekilde kontrol altında tutmaya olanak veren ufak **insülin pompaları** yapılmıştır. Ayrıca kullanımları giderek yoğunlaşan uzun etkili, **doruksuz** (piksiz) **insülin analogları** (örneğin insülin glarjin) ile tedavi hipoglisemi riskini azaltma açısından önemlidir. Tip 1 diyabetlilerde pankreas transplantasyonu yapılmışsa da memnuniyet verici bir sonuç alınamamıştır. **Adacık transplantasyonu** ile ilgili çalışmalar ise devam etmektedir. Ancak ön sonuçlara göre adacıkların fonksiyonel kapasitelerinin bazı olgularda teknik nedenlere bağlı olarak bir süre sonra azalıp kaybolması, halen aşılması gereken önemli bir sorundur.

Diyet uygulaması: Hangi tip olursa olsun diyabetli hastanın günlük diyetinin toplam kalori ve besin öğeleri bakımından düzenlenmesi esastır; ancak hastaların öngörülen diyete uyuncu çoğu zaman yeterli düzeyde olmaz. Bazı asemptomatik ve hiperglisemisi hafif olan tip 2 diyabetlilerde sadece diyet ve egzersiz ile, ilaca gerek kalmadan glisemi normal düzeyde tutulabilir. İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç verilmesi gerekenlerde diyet uygulaması gevşetilmez; çünkü bu tür hastalarda, **diyet ilacın yerini tutan bir alternatif değildir, onun tamamlayıcısıdır.**

Tip 1 diyabette toplam kalori, hastanın ideal ağırlığını idame ettirmeye yetecek düzeyde saptanır. Bunlarda **yemeklerin** günlük insülin injeksiyon saatlerine **uygun şekilde zamanlanmış olması** gerekir; yemeğin gecikmesi, gecikme kısa süre de olsa hipoglisemiye yol açabilir. **Tip 2 diyabetlilerin** çoğu şişman oldukları için başlangıçta kilo kaybettirme diyeti uygulanır. Bunun için, başlangıçta hastaya günlük kalori gereksinimden 500–1000 kilokalori kadar eksik bir diyet uygulanır; bu şekilde hastanın, haftada 0.5–1.0 kg kaybederek öngörülen ağırlığa düşmesi hızlandırılır. Tip 2 diyabetlilerde yemeğin gün içindeki zamanlanması veya kısa süre gecikmesi hipoglisemi yönünden fazla bir sorun yaratmaz. Amerikan Diyabet Derneğinin tavsiyelerine göre **günlük total enerji alımının** %12–20 kadarı protein, %50–60'ı karbonhidrat (özellikte nişasta türü polisakkaridler ve hububat türleri gibi) ve %30–35'e varan diğer kısmı yağ olmalıdır; yağ içinde doymuş yağ oranı %10'u geçmemelidir. Aterosklerotik komplikasyonların önlenmesi için **günlük kolesterol alımı da kısıtlanmalıdır (<300 mg/gün).**

Diyabetli hastalarda **yapay tatlandırıcı** olarak kalori değeri olmayan ve çok ufak miktarda bile tatlılık veren yani şeker tadı verme gücü yüksek olan **sakarin sodyum (veya kalsiyum), sodyum siklamat, aspartam** ve son yıllarda piyasaya çıkan **sukraloz (Splenda)** kullanılır. İlk ikisinin, deney hayvanlarında insanda kullanılan miktarlarına göre çok yüksek miktarda kronik uygulamaları halinde tümör oluşturdukları bulunmuştur. Ancak insanda kullanılan miktarda karsinojenik oldukları epidemiyolojik incelemelerle kanıtlanamamıştır. Sodyum siklamat A.B.D'de yasaklanmıştır; fakat sakarine müsaade edilmiştir. Avrupa ülkelerinde her iki madde de tatlandırıcı ilaç olarak kullanılır. Ancak siklamatın hazır besinler ve içecekler içinde tatlandırıcı madde olarak kullanılmasına birçok Avrupa ülkesinde müsaade edilmez. Aspartamın çok yüksek ısılarda inaktive olması sorun teşkil edebilir.

Tatlandırıcı gücü daha düşük olan **sorbitol ve fruktoz** da aynı amaçla kullanılabilirler. Sorbitol ağızdan fazla alındığında osmotik diyare yapabilir. Fruktoz doğal bir monosakariddir ve glisemi indeksi düşüktür; hücreler tarafından kullanılması için insülin'in aracılığına gerek yoktur.

Diyabetliye **alkollü içki alması** genellikle tavsiye edilmez. Alkol alan diyabetlide duruma göre hipoglisemi de, hiperglisemi de oluşabilir. Hipoglisemi eğilimi daha sık oluşur; bu, alkolun ve ilaç alanlarda insülin'in veya oral antidiyabetiğin hipoglisemik etkilerinin birbirine eklenmesine bağlıdır. Az miktarda (25 ml gibi) alkolle bile hipoglisemi oluşabilir; aç kalınması alkolün bu etkisini kolaylaştırır. Öte yandan, şekerli yiyeceklerle birlikte fazla alınan alkol,onların hiperglisemi yapıcı etkinliğini artırabilir. Diyabetiklerde alkollü içecek olarak en fazla günde 1 içki birimi (13 g yani 16 ml saf etanol eşdeğeri) kadar kırmızı şarap (yaklaşık 120 ml) almalarına müsade edilebilir.

İnsülinle tedavinin esasları

Diyabetin insülinle tedavisi tip 1 ve tip 2 diyabetlide kısmen değişiklik gösterir.

Tip 1 diyabetin insülinle tedavisi: Bu durumda insülinle replasman tedavisi sözkonusudur ve uygulama yerleşmiş belirli ilkelere göre yapılır. İnsülin dozu; hastanın diyeti ve yapması gereken günlük aktivitenin (ekzersizin) derecesi dikkate alınarak hastaya göre **bireyselleştirilir.**

Tanıdan sonra yeterli dozda insülinle yapılan tedavi, beta hücrelerinde gelişen yıkımı yavaşlatabilir ve bir süre sonra hastanın insülin gereksinimini azaltabilir; böylece, daha düşük dozda insülinle tedavi sürdürülebilir. Ancak **"balayı"** dönemi diye adlandırılan ve bir kaç haftadan iki yıla kadar sürebilen bu dönemden sonra, doğal insülin üretimi sıfırlanır ve günlük insülin gereksinimi artar.

Günlük insülin dozunun saptanması ve ayarlanması ideal olarak kan glukozuna bakarak yapılmalıdır:

a) Glisemi ölçülerek insülin dozunun saptanması ve ayarlanması: Bu yöntem **günde 4 kez kan alınmasını** gerektirmesi nedeniyle hastalar için diğer yönteme göre daha zahmetlidir; ancak parmak ucundan alınan kapiller kanında glisemi ölçümüne olanak veren ve eğitimli bir hasta tarafından bile kullanılabilen ölçüm cihazlarının geliştirilmesi ile görece kolay uygulanabilir duruma gelmiştir.

Bu yöntemin mutad şeklinde 70 kg ağırlığında ve günde 6 öğüne bölünmüş olarak 2200 kilokalorilik diyet alan standart bir hastaya sabahleyin **kahvaltıdan önce** 10'ar Ü regüler ve NPH insülin karışımı ve **akşam yemekten önce** 8'er ünitelik karışım olmak üzere günde 2 kez insülin s.k. injekte edilir. Sabahleyin, öğleyin, saat 17'de ve saat 21'de kan alınarak glisemi ölçülür. Günlük insülin dozuna günde 0.6-0.7 Ü/kg hesabiyle de başlanabilir ve bu doz ikiye bölünerek sabah (toplam dozun 2/3'ü) ve akşam (toplam dozun 1/3'ü) verilebilir. Sabah kanı önceki akşam verilen NPH insülin'in ve saat 17'deki kan, sabah verilen NPH insülinin ve akşam yemeğinden 2 saat sonraki kan da akşam verilen regüler insülin'in dozunun yeterli olup olmadığını gösterir. Aynı ayarlama sistemi bifazik insülin analogları (bifazik lispro ve bifazik aspart) için de geçerlidir.

Bütün bu yöntemlerde ayarlama yavaş olarak yapılır; acil durum sözkonusu değilse, dozlam en az 2 günlük aralarla değiştirilir.

Mutad şeklinde yapılan uygulama ile gliseminin günlük seyrini bütün örneklerde normal düzeye getirmek çoğu zaman mümkün olmaz; bütün kan örneklerinin normale döndürülmesine çalışılırsa **gece hipoglisemisi (noktürnal hipoglisemi)** ortaya çıkar. Bu nedenle tüm örneklerde glukoz düzeyinin normale inmesi istenilen **"yoğun (intensif) insülin tedavisi"nde** günlük injeksiyon sayısı üçe, hatta dörde yükseltilir. Bu durumda, toplam dozun yaklaşık %25'i gece yatmadan önce NPH insulin olarak verilir.

Belirsiz ve beklenmedik **bir şekilde hipoglisemi oluşan hastalarda,** bunun nedeni ciltaltındaki karışımdan absorpsiyon hızının değişkenliği olabilir ve bu durumda günde 4 kez regüler insülin verilir ve sadece gece yatarken verilene uzun etkili insülin eklenir.

Tip 1 diyabetlilerde insülin dozunun ayarlanmasında sorun yaratan bir durum, sabahın erken saatlerinde veya kahvaltı öncesinde ortaya çıkan **hiperglisemidir.** Bu olay **üç nedene** bağlı olabilir: (i) **Akşam verilen NPH dozunun yetersizliği:** Bu durumda NPH'nin akşam dozu artırılır. (ii) **Somogyi fenomeni:** Gece hipoglisemisinin insüline zıt yönde etki yapan (kontra–regülatör) hormonların salgılanmasını aktive etmesine bağlı hiperglisemidir. Bu durumda NPH'nin akşam dozu azaltılır veya bir kısmı gece yatarken verilir ya da gece yatarken daha fazla besin alınır. Yukarıda da belirtildiği gibi, doruksuz uzun etkili analoglarla (örneğin insülin glarjin) gece Somogyi fenomeni riski azalmıştır (iii) **Şafak ("dawn") fenomeni:** Diğer iki olayla birlikte hafif bir hiperglisemi şeklinde ortaya çıkar. Sabahın erken saatlerinde ortaya çıktığından akşam dozunun bir kısmını yatarken vermek suretiyle düzeltilebilir.

b) İdrarda glukoz ölçümü yapılarak insülin dozlanması: Eskiden insülin dozunun saptanması ve ayarlanması için rutin olarak bu yöntem kullanılırdı. Mesane fonksiyonu anormal olanlarda veya böbrek glukoz eşiği mutaddan sapma gösterenlerde yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. Dolayısıyla, modern diyabetolojide idrar glukozu ile glisemi ayarının yeri yoktur.

Tip 1 diyabetin immünosüpresif ilaçlarla tedavisi: İmmunosüpresif ilaçlar tip 1 diyabetin başlangıç döneminde verildiklerinde rezidüel beta hücrelerinin yaşam süresini uzatabilirler. Bu amaçla prednizon ile birlikte azatioprin verilir. Prednizon'un hiperglisemik etkisini baskılamak için birlikte, görece yüksek dozda insülin verilir. İnsülin, beta hücrelerini istirahate sokarak onların yaşam süresini uzatır. 10. Baskı 77. Konuda belirtilen nedenlerle immünosüpresif tedavi günümüzde pek kullanılmamaktadır. Halihazırda kullanılan tedavi yöntemi, yoğun (intansif) insülin tedavisidir.

Tip 2 diyabetin insülinle veya oral antidiyabetiklerle tedavisi: Bu tür diyabetlilerde: (i) Beta hücrelerinin salgısındaki yetmezliğin veya (ii) İnsülin normal ve normalden fazla salgılandığı halde **dokularda insüline duyarsızlık gelişmesi**nin patojenezde rol oynaması nedeniyle, **insülin tedavisinin gereği hastadan hastaya değişir.** İnsülineminin genellikle normal veya normalden yüksek olduğu **obez (şişman) hastalarda** kalori bakımından kısıtlı diyetle ve ekzersizle kilo kaybı, insüline duyarlığı artırır ve glisemiyi normale döndürebilir. Hipoglisemik ilaç kullanmak gereken orta şiddetteki semptomatik obez hastalarda oral antidiyabetikler insüline tercih edilirler; onlarla hiperglisemi yeterli derecede düzeltilemezse insüline geçilir. Bu hastalarda **insülin tedavisinin başlıca sakıncaları,** plazma insülin düzeyini yükselterek hedef hücrelerde reseptör downregulation'u yapması ve böylece dokuların duyarsızlığını daha da artırabilmesidir; ayrıca, insülin, kalori kısıtlanmasına bağlı olarak hızlanan katabolik mekanizmaları inhibe ederek hastada kilo kaybını önler ve zayıflamadan beklenen duyarsızlık azalmasını engeller. Yapılan bazı çalışmalarda insulin-metformin kombinasyonunun daha az kilo alımına yol açtığı saptanmıştır.

Şişman olmayan tip 2 diyabetli hastalarda genellikle beta hücrelerinin glukozla uyarılması azalmıştır ve **insülinopeni** vardır; dokularda insüline karşı belirgin bir duyarlık azalması yoktur. Bu gruptaki hastalarda oral antidiyabetiklerin verilmesi ve onlarla hiperglisemi düzeltilemezse **insülin tedavisi yapılması (diyete ilave olarak) obez gruptakilere göre daha fazla olguda gerekebilir.**

Tip 2 diyabetlilerde, insülin tedavisi, **orta etki süreli bir insülin preparatının** (NPH insülin gibi) veya uzun etkili analogların (insülin glarjin, insülin detemir gibi) **günde sadece bir kez ve görece ufak dozda** verilmesi suretiyle yapılabilir. Tip 1 diabetli olgularda insülin'in bölünmüş dozlar halinde günde en az iki kez, hatta yoğun (intensif) tedavide tercihan 3 veya daha fazla doz **(bazal-bolus rejimi)** verilmesi gerekir. **Bazal-bolus rejimlerinde günlük hesaplanan dozun *yaklaşık yarısı* bazal insüline ayrılır.** Ağır insülinopenisi olan az sayıdaki obez–olmayan tip 2 diyabetli hastalarda günde 2 kez insülin (NPH-regüler karışım veya bifazik insülin analogları karışımı şeklindeki müstahzarlar, örneğin bifazik insülin aspart veya bifazik insülin lispro) verilmesi gerekebilir.

Çoklu insulin tedavisi ile yapılacak yoğun insulin tedavisinde günlük toplam insülin dozunun saptanmasında vücut ağırlığı 0.6-0.7 ile çarpılır. Eğer tedavide NPH kullanılacaksa, bu toplam dozun %25'i gece yatmadan önce NPH olarak verilir. Ayrıca her yemekten önce **günde 3 kez ciltaltından,** toplam dozun %30'u sabah, %22.5'u öğlen, %22.5'u akşam olacak şekilde regüler insülin veya kısa etkili insülin analoğu başlanır. Burada belirtilmesi gereken, insülin analoglarının daha fizyolojik olmaları ve daha düşük hipoglisemi riski taşımaları nedeniyle giderek artan

kullanımlarıdır. Sonraki takiplerde bireysel olarak karar vermek suretiyle yemeklerin öncesi, sonrası, gece yatmadan ve gerekirse gece saat 03.00-05.00 kan şekerleri bakılarak eldeki hazır skalalara göre dozlar değiştirilir. Burada yine vurgulanması gereken nokta, kısa etkili insülin analogları ile tedavide, yenilen yemeğin karbohidrat içeriğine göre yapılacak *karbohidrat sayımı* ile dozun belirlenmesi zorunluluğudur. Yoğun tedavi yapabilmek için günde bu şekilde 7 kez (minimum 4-5 kez, yemek önceleri ve yatma zamanı) kan şekeri izlenmesini sürekli yapmak şarttır. Aksi taktirde öğünlerin içeriği, egzersiz gibi fleksibilite gerektiren durumlara göre doz ayarı yapmak mümkün olmayacaktır. Burada şu da belirtilmelidir ki, gün boyu bazal insülini doruksuz bir şekilde sağlayan, günün değişik zamanlarında tercihe göre verilebilme kolaylığı bulunan yeni uzun etkili insülin analogları (**insülin glarjin ve insülin detemir** gibi) artık günlük pratikte NPH insülinin yerini almaktadırlar.

Günlük orta etkili insülin dozu **2 kezde verilecekse** bunun 2/3'ü sabahleyin kahvaltıdan önce ve 1/3'ü akşam yemeğinden önce injekte edilir. Böylece gece hiperglisemisi de önlenir. Gece hiperglisemisini önlemenin diğer bir yolu, orta etki süreli insülin yerine, **doruksuz uzun etkili insülin analoğu** kullanılmasıdır. Bu, günde bir kez sabah, akşam veya gece yatmadan önce (genellikle başlangıç dozu 10 ünite) verilir. Doz, hedef plazma glukozları tutturulana kadar iki günde bir artırılır. Artırma minimum 2-4 ünite olmalıdır.

İnsülin tedavisi sırasında dikkat edilecek noktalar: İnsülin tedavisi altındaki hastalarda diyet ve ekzersiz standartlaştırılır. Bunların miktarındaki değişme, günlük insülin dozunun yetersiz kalmasına veya aşırı gelmesine neden olabilir. **Ekzersiz** insülin gereksinimini azaltır; bunun nedeni dokuların glukoz ütilizasyonunu artırması ve olasılıkla çizgili kasların kasılması sırasında kas hücrelerinden insülin benzeri etkisi olan bir faktörün salıverilmesidir. İnsülin dozunun ayarlanması hasta hastanede yatarken yapılmışsa, saptanan günlük insülin dozu, **hastaneden çıkan ve günlük işlerini yapmaya başlayan bir hastada** fazla gelebilir. Bu nedenle hastaneden çıkınca ya hastanın günlük diyeti 250–300 kilokalori artırılır veya insülin dozu 1/3 oranında azaltılır; sonra bu durumda dozun tekrar ince ayarlanmasına başlanır. Kısa etkili analoglarla tedavi edilen hastalarda ara öğün uygulamasına gerek yoktur.

İnsülin gereksinimini değiştiren faktörler: Diğer bazı durumlar da hastanın günlük insülin gereksinimini değiştirirler. Aşağıdaki durumlarda **insülin gereksinimi artar:** (i) İnfeksiyon, travma (cerrahi girişim dahil), heyecan ve anksiyete gibi **stres** yaratan etkenler: Bunların ACTH salgılanmasını artırmak suretiyle insüline karşı **akut rezistans** geliştirdiği sanılmaktadır. Fakat ön hipofizin günlük maksimum salgı kapasitesine uyan dozda ACTH injekte edildiğinde gelişen insülin rezistansının derecesi yukarıda sayılan durumlardakinden azdır. (ii) Ketosidoz. (iii) Gebelik: Gebeliğin üçüncü ayından sonra insüline karşı giderek artan bir rezistans gelişir. (iv) Laktasyon. (v) Menstrüasyon: Bazı hastalarda insülin gereksinimini artırabilir. (vi) Glukokortikoid ilaçlar, adrenalin ve diğer beta–mimetik etkili sempatomimetik ilaçlar, tiroksin ve oral kontraseptiflerin uygulanması.

Adrenerjik nöron blokörleri, β–adrenerjik reseptör blokörleri ve MAO inhibitörleri gibi ilaçlar **insülin gereksinimini azaltırlar.** Bu ilaçları almaya başlayan hastalarda insülin dozu ayarlanmazsa hipoglisemi gelişebilir.

Diyabetin kronik komplikasyonları ve glisemi kontrolunun onları önleme bakımından değeri

Diyabetin **kronik komplikasyonlarının başlıcaları şunlardır**: (i) **Mikrovasküler hastalığa bağlı** diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, kardiyak mikrovasküler hastalığa bağlı kardiyomegali ve yetmezlik. (ii) **Makrovasküler hastalığa** yani büyük damarlarda aterosklerozun hızlanmasına bağlı koroner kalp hastalığı, inme ve periferik gangrenler (bunlarda damar bozukluğu yanında, trombositlerdeki ve pıhtılaşma faktörlerindeki bozukluklar da rol oynar). (iii) **Nöronal bozukluğa bağlı** somatik ve otonomik nöropatiler (diyabetik nöropati). (iv) Diyabetik dermopati, ayak ve bacak ülserleri ve diğer **cilt bozuklukları**. (v) **Subkapsüler katarakt** ve senil (nükleer) kataraktın hızlanması. (vi) **Kemiklerde demineralizasyon,** eklem ve periartiküler yapıların bozuklukları. (vii) **Belirli infeksiyonlara** (bakteriüri, kandidiyazis ve pyelonefrit gibi) **eğilimin artması** veya diyabet için oldukça **özgül bazı infeksiyonların oluşması** (nekrotizan myozit ve fasiit, malign otitis eksterna vb. gibi).

Bu komplikasyonların büyük bir bölümü gerçekte diyabetin gelişmesinin bir parçası sayılırlar ve her iki tip diyabette de ortaya çıkarlar. Ancak bazı olaylar **bir tipte diğerine göre daha sık görülür. Aşağıdaki komplikasyonlar tip 1 diyabetlilerde daha sık** görülür: diyabetik nefropati, proliferatif retinopati, ağır otonomik nöropati ve subkapsüler katarakt. **Tip 2 diyabetlilerde daha sık görülen komplikasyonlar** şunlardır: makrovasküler anjiyopati ve ona bağlı komplikasyonlar, gözde maküler ödem, senil kataraktın hızlanması.

Tip 1 diyabetlilerde glisemiyi sıkı şekilde kontrol altında tutmanın diyabetik retinopati ve nefropati oluşmasını önleyip önlemediğini (primer profilaksi) veya gelişmesini geciktirip geciktirmediğini (sekonder profilaksi) incelemeye yönelik **"Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)"** adlı geniş çaplı bir epidemiyolojik inceleme yapılmıştır. Bulgular sıkı insülin tedavisi ile yapılan **primer profilaksinin**, retinopati meydana gelmesi riskini mutad insülin tedavisine kıyasla %74 ve nefropati riskini %35 azalttığını göstermiştir. **Sekonder profilaksi** uygulananlarda retinopatinin ilerleme riski %53 ve nefropatinin ilerleme riski %37 azaltılmıştır. Klinik nöropati meydana gelme riski %69 ve oluşmuş nöropatinin ilerleme riski, %57 azaltılmıştır. Japonya'da tip 2 diyabetlilerde yapılan benzer amaçlı **Kumamoto çalışmasında** (Ohkube ve diğ., 1995) sıkı insülin tedavisi ile yapılan primer profilaksi retinopati ve nefropati meydana gelme riskini, mutad insülin tedavisine kıyasla sırasıyla %76 ve %73 azaltmıştır. Sekonder profilaksi ile bu komplikasyonların ilerleme riski sırasıyla %56 ve %64 azaltılmıştır. Ancak bu çalışmalarda sıkı tedavinin, hipoglisemi riskini artırdığı ve hastanın uyuncunu azalttığı da bulunmuştur. 1998 yılında sonuçları yayınlanan **"United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)"** çalışmasında, diyetle tedavi edilen ve

daha gevşek glisemi kontrolu uygulanan (HbA_{1c} %7.9) hastalarla, oral antidiyabetik ilaç (tekbaşına veya kombine) alan hastalar veya insülinle sıkı kontrol edilen (HbA_{1c} < %7.0) hastalar 10 yıldan fazla izlenmişlerdir. Sıkı (intansif) tedavi edilen grupta, mikrovasküler komplikasyonlar anlamlı olarak azalmış (%25), makrovasküler komplikasyonlarda da %16 oranında azalma gözlenmiştir. Ancak, makrovasküler komplikasyonlardaki azalma, istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır (p=0.052). Bu sonuçlara dayanarak komplikasyon riskini azaltmak için mümkün olduğu kadar fazla tip 1 veya 2 hastada, mümkün olduğu kadar erken olarak, **gliseminin sıkı insülin tedavisi ile normal düzeye düşürülmesi tavsiye edilmektedir.**

Tanı testi aracı olarak insülin kullanılması

Akromegali, Cushing sendromu ve diabetes mellitus'ta hastanın **insüline karşı toleransı** hakkında bilgi edinmek için i.v. yoldan 0.1 Ü/kg insülin injekte edildikten sonra 60 dakika içinde birkaç kez kan numunesi alınarak glisemi ölçülür. Böylece belirlenen glisemi profilinden insüline tolerans değerlendirilir. Yukarıda sayılan hastalıklarda insüline karşı tolerans artmıştır. Endojen hiperinsülinizm durumlarında i.v. insülin injekte edip **plazma C peptid** düzeyini ölçmek suretiyle **insülin baskılama (süpresyon) testi** yapılır. C peptid endojen insülin salgılanmasının bir göstergesidir. Hiperinsülinizm, insülinomaya bağlı ise baskılama olmaz.

Diğer kullanılış yerleri: Nöroleptik ilaçlar çıkmadan önce şizofreni ve benzeri psikozların tedavisi için insülin injekte edilerek koma tedavisi yapılırdı; bugün bu uygulama önemini yitirmiştir. Yemek zamanından 1–2 saat önce ufak dozda insülin verilerek anoreksia nervosa gibi şiddetli ve ciddi iştahsızlık halleri tedavi edilebilir.

DİYABETLE İLİŞKİLİ BAŞLICA ACİL DURUMLARIN TEDAVİSİ

Diyabetle ilişkili **başlıca acil durumlar: (i) Diyabetik komalar, (ii) Diyabetlide yapılması gereken acil cerrahi girişimler** ve **(iii) Akut myokard infarktusu**dur. Bunların, diyabetli hastada mortaliteyi artıran ana etkenleri teşkil etmeleri nedeniyle, mümkün olan durumlarda önlenmesi ve meydana geldiğinde titiz bir şekilde tedavi ve bakımı önemlidir. Bu nedenle aşağıda bu durumlara ve tedavisine görece ayrıntılı bir şekilde değinilmiştir. **Diyabetik komalar denilince: (i) hipoglisemi koması, (ii) diyabetik ketoasidoz, (iii) hiperosmolar hiperglisemik non–ketotik koma ve (iv) laktik asidoz** anlaşılır; üçüncüsü az ve dördüncüsü çok az görülür.

Şurası vurgulanmalıdır ki diyabetik komalar deyimi yanıltıcı bir deyimdir; çünkü yukarıda sayılan durumlar

TABLO 77.8

Ağır diyabetik ketoasidozun (DKA'nın) semptomları, işaretleri ve laboratuvar bozuklukları ile bunların temel nedenleri[1]

Bulgular	Temel nedeni
Semptomlar	
Susama	Osmotik diürez [2]
Poliyüri	Osmotik diürez [2]
Yorgunluk	Protein kaybı, katabolizma, dehidratasyon[3]
Bulantı, kusma	Hiperketonemi (?), mide stazı
Karın ağrısı	K+ defisiti, mide stazı, ileus (?)
Kas krampları	K+ eksikliği (?)
İşaretler	
Dehidratasyon	Osmotik diürez[2], kusma
Taşikardi	Dehidratasyon[3]
Hipotansiyon	Dehidratasyon[3], asidemi
Ciltte sıcaklık	Asidemi [4]
Hipotermi	Asidemi[4]
Hiperventilasyon	Hiperketonemi, asidemi
Koma, uyuşukluk[5]	Hiperosmolalite
Laboratuvar bulguları	
Hiperglisemi[6] ve hiperketonemi [7]	İnsülin eksikliği
pH, P_{CO2} ve bikarbonatta azalma	Ketojenezin artması
Plazma K+'unda değişkenlik[8]	İnsülin eksikliği, asidemi, idrarla kaybın artması
Lökosit sayısında artma[9]	Hiperketonemi
Hematokritte artma	Dehidratasyon[3]

1. Alberti, 1989'dan alınmıştır. 2: **Osmotik diürez,** aşırı hiperglisemi nedeniyle böbreklere fazla glukoz yüklenmesine bağlıdır. 3. Dehidratasyona bağlı belirtilerde **plazma hacmi azalması (hacim deplesyonu)** ve ona bağlı dolaşan kan hacmi azalması rol oynar. 4. Asidemiye bağlı bu belirtilerde **asidemi**nin periferik damarlarda **vazodilatasyon yapması** ve ısı kaybını artırması rol oynar. 5. Hastaların çoğunda **başlangıçta uyuşukluk** durumu vardır, %10 kadarında ise bilinç kaybı (koma) bulunur. **Bilinç durumu,** hiperglisemi ve asidemiden ziyade hiperosmolaliteye paralel olarak seyreder. 6. Seyrek olarak **normoglisemik ketoasidoz** gelişir. 7. Hiperketonemiye en fazla katkıda bulunan keton cisimi **β–hidroksibutirattır**; asetoasetat ve asetonun katkısı daha azdır. Bazı biyokimyasal yöntemler hidroksibutiratı değil, diğer iki maddeyi ölçer. Bazen hidroksibutirat diğerlerine göre çok fazla arttığından, ölçüm yanıltıcı olabilir. 8. Akut olarak gelişen DKA'da, artan H+'nin hücreden akut K+ mobilizasyonu yapması nedeniyle **hiperkalemi** olur. Daha yavaş gelişen olgularda ise hücreden kana geçen potasyumu; idrarla kaybın artması, total vücut K+'unun eksikliğine karşın, dengeler ve normokalemi görülür. Çok yavaş gelişen DKA'da, özellikle hasta diüretik alıyorsa, **hipokalemi** görülür; bu, total vücut K+ defisitinin çok fazla olduğunu gösterir. 9. DKA'ya bağlı lökositoz ve hipertermi bazen **en önemli hazırlayıcı etken olan infeksiyon**un atlanmasına neden olabilir.

hekime genellikle koma halinde değil, çoğu zaman bilinç bulanıklığı, konfüzyon ve sersemlik halinde gelirler. Hipoglisemi koması, diyabetlilerde oluşan acil durumların en sık görüleni ve tedavi ile en kısa zamanda düzeltilebilenidir.

1. Hipoglisemi koması

Bu acil durumun özelliklerine ve tedavisine daha önce değinilmiştir (bkz. s. 1055-57).

2. Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA) diyabetle ilişkili acil durumlar içinde hipoglisemiden sonra ikinci sıradaki ölüm nedenidir. Özellikle tip 1 diyabetli genç hastalarda ve 65 yaşını geçen yaşlı hastalarda DKA'ya bağlı mortalite artar; yaşlı grupta %50'ye çıkabilir. DKA sadece tip 1 diyabetlilerde değil, fakat ağır stres durumlarında tip 2 diyabetlilerde de oluşur. Toplam ölüm oranı, uzmanlaşmış kliniklerde %3–5 olduğu halde, genel hastanelerde %20' ye kadar çıkar. Bu nedenle **önlenilmesi önemlidir;** bunun için **gerek hastanın ve gerekse hekimlerin** bu konuda eğitilmesi gerekir. Hekimin tedavi ile ilgili **ayrıntılara dikkat etmemesi** ölüm oranını artırır.

DKA'nın işaret ve semptomları, laboratuvar bozuklukları, insülin ile katabolik hormonlar (glukagon, kortizol, adrenalin, noradrenalin ve bir dereceye kadar büyüme hormonu) arasındaki nazik dengenin **bozulmasına bağlıdır.** Bu nedenle DKA esas olarak mutlak insülin eksikliğine ve/veya göreli insülin eksikliğine bağlı olarak gelişir. Bazen gelişmesi **yavaş** ve **sinsi**dir, ayları alır. Buna karşılık tip 1 diyabetli genç hastalarda insüline ara verdikten 12–18 saat sonra ortaya çıkabilir. **Mutlak insülin yetmezliğine bağlı** DKA, tip 1 diyabetin yeni başladığı olgularda veya bu tür diyabetlilerin insülin tedavisini kesmesi durumunda ortaya çıkar. **Göreli insülin yetmezliği,** insülin gereksinimini artıran aşağıdaki iki durumda hastanın insülin **dozu artırılmadığı takdirde ortaya çıkar:** (i) Akut hastalıklar: infeksiyon (ADK'ye en sık yani olguların %50'den fazlasında, neden olan durumdur), myokard infarktusu, inme, travma, bazen ağır emosyonel bozukluklar. (ii) Endokrin bozukluklar ve endokrin ilaçlarla tedavi: glukokortikoid tedavisi, adrenerjik agonistler, feokromositoma ve hipertiroidizm gibi.

DKA'nın işaret ve semptomları, laboratuvar bozuklukları ve **tedaviye esas teşkil etmesi nedeniyle bunların altında yatan temel bozukluklar** Tablo 77.8'de gösterilmiştir.

Diyabetik ketoasidozun tedavisi: Tedaviye hemen başlanılması gerekir. Hem bozulmuş olan metabolik homeostazın ve hem de biyokimyasal parametrelerin **çok çabuk düzeltilmesinin tehlikeli olabileceğ**inin hatırda tutulması esastır. Kaybolan sıvının yerine konulması **(sıvı replasmanı)** en başta gelen ve en acil işlemdir. Bununla birlikte **sodyum replasmanı, insülin tedavisi, potasyum eksikliğinin ve asid–baz dengesinin düzeltilmesi** yapılır ve genel klinik önlemler alınır. Sıvı replasmanı hem idrar akımını artırdığı (böylece idrarla glukoz kaybını artırdığı) ve karaciğer ile kasların perfüzyonunu artırdığı için ve hem de insülin'in hedef organlara ulaşmasını artırdığı için hiperglisemide önemli azalma sağlar. DKA'da düzeltilmesi gereken **sıvı ve elektrolit açığının (defisitinin) tipik boyutları** aşağıdaki gibidir:

Su	5–8 litre	Kalsiyum	100 mmol
Sodyum	400–700 mmol	Magnezyum	50 mmol
Klorür	300–500 mmol	Fosfat	50 mmol
Potasyum	300–1000 mmol	Bikarbonat	350–400 mmol

Sıvı ve sodyum replasmanı için **başlangıçta %0.9'luk** (izotonik) sodyum klorür solüsyonu, i.v. infüzyonla hızlı verilir; şöyle ki ilk 30 dakikada 1 litre, sonra 3 saat boyunca saatte 1 litre infüze edilir; daha sonra hastanın klinik durumuna göre hız ayarlanır. **Natremi 150–155 mmol/L'nin üstüne çıkmışsa,** hipotonik (% 0.45'lik) sodyum klorür solüsyonu ile ve daha düşük hızda infüzyona devam edilir. Yaşlı hastalarda ve kalp hastalarında **santral ven basıncı izlenmesi** için kateter yerleştirilmelidir.

DKA tedavisi için insülin, **kristal regüler insülin** şeklinde kullanılır. DKA'da, hidratasyonun insülin etkisinin meydana gelebilmesi bakımından yukarıda değinilen önemi pek bilinmediğinden, eskiden insülin oldukça yüksek dozda kullanılırdı. Her ne kadar asidemi nedeniyle insülin rezistansı varsa da, **rutin olarak yüksek dozda kullanılmasına gerek yoktur.** Regüler insülin bu durumda ya sodyum klorür solüsyonu içine katılarak devamlı i.v. infüzyon şeklinde veya saatte bir i.m. injeksiyonla verilir. Ancak doku perfüzyonu özellikle hipotansif hastalarda azalmış olduğundan i.m. tedavi yaklaşımı pek fazla önerilmemektedir. İntravenöz uygulamada doz ayarlaması ve gliseminin önceden kestirilmesi daha olasıdır. Dozları Tablo 77.9'da gösterilmiştir.

Potasyum replasmanı ile hipokaleminin düzeltilmesi, önemli bir ölüm nedenini ortadan kaldırır. DKA sırasında yukarıda belirtildiği gibi nadiren hiperkalemi de olabilir ve bu, total vücut K^+'unda defisit olmadığı anlamına gelmez. Hatırda tutulması gereken bir nokta sıvı ve insülin tedavisinin, hücreye K^+ girişini artırması, hemodilüsyon yapması ve idrar akımını artırması nedeniyle eğer birlikte potasyum verilmesine başlanmamışsa **kalemiyi daha da**

TABLO 77.9

Ağır diyabetik ketoasidoz tedavisinde kristal regüler insülin uygulanması[1]

A. İntramüsküler injeksiyon[2]	**B. İntravenöz injeksiyon/infüzyon[4]**
Erişkinlere:	**Erişkinlere:**
Başlangıçta: 0.4 U/kg (yarısı i.v., yarısı i.m.)	Başlangıçta: 0.15 U/kg i.v. bolus
Sonra: 0.1 U/kg/ saat infüzyon	Sonra: 0.1 U/kg/saat i.m.
Çocuklara:	**Çocuklara:**
Başlangıçta: 0.1 Ü/kg	0.1 Ü/kg infüzyon
Sonra: 0.1 U/kg/saat	

1. American Diabetes Association (ADA) 2001 Position Statement'dan alınmıştır. Glisemide 2 saat sonra yeterli düşme olmamışsa (3 mmol/L'den azsa) insülin infüzyon hızı iki katına çıkarılır. Daha sonra her hastanın yanıtına göre doz bireysel olarak ayarlanır.

düşürmesidir. Bu nedenle, K^+ uygulamasına bu uygulamalarla birlikte **hemen başlamak gerekir.** Potasyum, genellikle sodyum klorür solüsyonu ile birlikte, 20 mmol/saat hızında i.v. infüzyonla verilmeye başlanır; plazma düzeyine göre daha sonra ayarlama yapılır. Bu sırada **EKG ile izleme** yapılır. Total K^+ defisiti fazla olduğu için akut uygulamadan sonra depoları doldurmak amacıyla **ağız yolundan 5–7 gün daha K^+** verilir.

Asidemi; periferik vazodilatasyon ve negatif inotropik etki yapması nedeniyle hipotansiyona ve ayrıca insülin rezistansına yol açar. Ancak asideminin sodyum bikarbonat solüsyonu vererek **hızlı bir şekilde düzeltilmesinin** de **sakıncaları** vardır (hipokalemi yapması, dokuların oksijenlenmesini bozması, anaerobik glikolizi artırması, BOS pH'sinde paradoksik azalma yapması, sodyum yüklemesi ve rezidüel alkaloz yapması gibi). İnsülin tedavisi ile **asidemiye yol açan metabolik bozuklukların düzeltilmesi,** asidemi eğer hafifse onu da düzeltir. Bu nedenle alkali tedavisi genellikle, kan pH'sinin 7'nin altına indiği **ağır asidemi olgularına saklanır;** bu durumda 100 mmol sodyum bikarbonat 45 dakika içinde i.v. infüzyonla verilir. Birlikte K^+ verilmekte olması hipokalemi gelişmesini önler. Bu durum dışında, saatlerce hiperventilasyondan yorulmuş hastalara 5 mmol bikarbonat, 10 mmol KCl ile birlikte i.v. infüzyonla verilerek **hiperventilasyonun düzeltilmesi** yararlı olur.

Diğer tıbbi önlemler arasında, infeksiyon varsa onun tedavisi ve aşırı hiperosmolar durumun neden olabileceği tromboembolik komplikasyonların **düşük doz heparinle** (6–8 saatte bir s.k. 5000 Ü) veya nadroparin ve benzerleri gibi düşük molekül ağırlıklı heparin ile önlenmesi bulunur (bkz. 45. Konu).

Yukarıda sayılan enerjik sıvı ve elektrolit tedavisi aşırı su ve tuz yüklenmesi nedeniyle akciğer ödemine, beyin ödemine akut respiratuvar distres sendromu (ARDS)'na, hiperkalemiye veya hipokalemiye (alkali verilmişse veya yeterli miktar K^+ verilmemişse) neden olabilir.

3. Hiperosmolar hiperglisemik non–ketotik koma (HONK)

DKA'dan en önemli farkı, belirgin derecede ketozis, asidemi ve onlara bağlı belirtilerin olmamasıdır. Kan keton cisimlerinin düzeyi 3 mmol/L'nin altındadır. Hastalar koma içinde veya belirgin sersemlik hali içinde olabilirler. Bu durumda, insülin ve anti–insülinik hormonlar arasındaki dengenin ketojenezi ve lipolizi bozmayacak, fakat glukoneojenezi ve glukoz utilizasyonunu bozacak derecede değişmiş olduğu kabul edilir. **Hiperglisemi,** DKA'dakinden daha belirgindir. DKA'ya oranla **çok daha seyrek görülür;** genellikle yaşlı hastalarda ortaya çıkar ve DKA'dan çok daha yüksek oranda mortaliteye neden olur. Hiperglisemik komaların %5–10 kadarını teşkil eder.

Tedavisi esas itibariyle DKA'nınkine benzer. Sıvı ve elektrolit replasmanı yapılır. **DKA tedavisinden en önemli farkı,** önceliğin sıvı replasmanına verilmesi gerekliliğidir. Bazı olgularda insülin verilmeden sadece iyi bir hidratasyonla hastanın bilincinin açılması mümkün olabilmektedir. Ancak ikinci planda da olsa, i.v. insulin tedavisi yukarıda belirtildiği şekilde yapılmalıdır. Yeterli sıvı replasmanı yapmadan direkt insulin verilmesi, paradoks olarak hiperosmolaliteyi daha da artırıp hastanın bilincini daha da bozabilir. Bikarbonat (alkali) tedavisi gerekmez. Belirgin hipotansiyon veya şok görece sık görülür, bunlara karşı plazma hacmini genişletici solüsyonların ve sempatomimetiklerin verilmesi gerekebilir.

4. Laktik asidoz

Diyabetlilerde kanda laktik asid birikmesine yol açan hastalık halleri (şokun eşlik ettiği myokard infarktusu, sepsis ve fazla kanama veya ağır anemi, ağır akciğer hastalığı ve ağır karaciğer yetmezliği gibi) veya zehirlenmeler (karbon monoksid, alkol veya salisilat gibi) sırasında oluşur. Hipoksi nedeniyle dokularda aşırı miktarda laktik asid meydana gelmesine veya onun karaciğer ya da böbrek hücrelerinde tutularak pirüvat üzerinden glukoza dönüştürülmesindeki azalmaya bağlıdır. Primer hastalığın belirtileri yanında hiperventilasyon ve mental konfüzyon gelişir; stupor ve komaya götürebilir. Kan glukoz düzeyi düşük veya normal olabilir; genellikle orta derecede yükselmiştir. **Ketonemi yoktur.** Plazma bikarbonat düzeyi ve pH'si oldukça düşüktür. **Anyon açıklığı** (gap) **vardır.** Alındıktan sonra hemen soğutulan kandan hemen ayrılan plazmada laktat düzeyi 6 mmol/L'nin üstündedir. Tedavisi, laktik asid birikmesine yol açan primer hastalığa yönelik olarak yapılır ve ayrıca i.v. bikarbonat solüsyonu uygulanarak kan pH'si düzeltilir.

5. Acil cerrahi girişimlerde insülin tedavisi

Acil cerrahi girişimi gerektiren durumun ve girişimin kendisinin, stres yaratmaları metabolik dengenin bozulmasına yol açar ve bunun düzeltilmesi gerekir. Girişimden önceki gece hastaya mutad insülin dozu verilir. Girişimin yapılacağı günün sabahı erkenden **normal glukoz–potasyum–insülin (GKİ) solüsyonu** (örneğin litrede 32 Ü insülin ve 40 mmol potasyum klorür içeren %10'luk glukoz solüsyonu) ile saatte 100 ml (3.2 Ü insüline eşdeğer) hızında sürekli i.v. infüzyona başlanır; eğer hiperglisemi çok fazla ise insülin **miktarı artırılabilir** (litrede 40 Ü); glisemi fazla yüksek değilse insülin miktarı litrede 5 Ü'ye kadar düşürülebilir. Bu durumda potasyum klorür litrede 10 mmol'a kadar düşürülebilir. Başka bir yaklaşıma göre, bu hızda verilen solüsyon içinde insülin miktarı (Ü), glukoz miktarının (g) 1/5 i kadar tutulur. GKİ ile, acil durumun ve girişimin anti–insülinik hormonların salgılanmasında yaptığı ve yapacağı artma dengelenmiş olur. Eğer **hasta DKA ile gelmişse** cerrahi girişim mümkünse birkaç saat tehir edilir ve bu arada önce standart DKA tedavisine başlanarak dehidratasyon ve hacim deplesyonu (kaybı) düzeltilir, sonra yukarıda belirtilen şekilde GKİ infüzyonuna geçilir. Hastanın bu tedavi altında perioperatif dönemde mümkünse 2 saatte bir olacak şekilde çok yakından kan şekerinin izlenmesi gerekir.

6. Myokard infarktusunda insülin tedavisi

Diyabet koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğundan akut myokard infarktusu, diyabetlilerde diyabetik olmayanlara göre **2.5 kez daha sık görülür** ve **daha fazla ölümcül**dür. Bu durumun yarattığı stres nedeniyle antiinsülinik hormon salgılanması (glukagon, katekolaminler ve kortizol) artar ve metabolik homeostazın daha da bozulmasına yol açar. Bu nedenle insülin tedavisi gerekir. Diyetle kontrol altında tutulabilen hafif diyabetlilerde glisemi 10 mmol/L'nin (180 mg/dl) altındaysa, **tutucu**

yaklaşım esas alınabilir, glisemi izlenir ve eğer hasta oral antidiyabetik ilaç alıyorsa kesilir. Glisemi **belirtilen sınırın üstündeyse** insülin tedavisi uygulanır. Hasta beslenebiliyorsa, kardiyojenik şokta değilse, ve glisemi 20 mmol/L'yi (360 mg/dl) geçmemişse **günde 3 veya 4 kez s.k. regüler insülin** injekte edilir; dozu, hiperglisemiyi azaltacak, fakat hipoglisemi yaratmayacak şekilde ayarlanır.

Sayılan üç koşuldan biri veya daha fazlası geçerli değilse, önce 1 Ü/saat hızında infüzyon pompası ile regüler insülin verilir. Böylece glisemi 10 mmol/L'nin (180 mg/dl'nin) altına indirildikten sonra uygun bir GKİ solüsyonu (1 litre %10'luk glukoz solüsyonu içinde 48 Ü regüler insülin + 40 mmol potasyum klorür) bundan önceki paragrafta belirtilen şekilde sürekli i.v. infüzyonla verilir. Glisemi 2 saatte bir ölçülerek insülin infüzyon hızı, glisemi 6 ve 10 mmol/L arasında tutulacak şekilde ayarlanır. İnsülin'in tek başına infüzyonu düşünülebilir; fakat GKİ'ye göre daha az antikatabolik olması, hipoglisemi ve hipokalemi yapabilme olasılığının daha fazla olması nedeniyle biraz daha fazla tehlikeli olabilir. Akut myokard infarktusunda mevcut aritmojenik zemini daha da kötüleştirebileceği için **hipokalemiden sakınılmalıdır.**

DİYABETLE İLİŞKİLİ BAŞLICA KRONİK KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ

Diyabetik nöropati: Ağrılı nöropatinin tedavisinde insulin uygulanmasına ilave olarak ağrıyı kesmek için aspirin ve parasetamol gibi narkotik-olmayan analjezikler, trisiklik antidepresanlar olan, fakat bu tür ağrıda analjezik etki yapan imipramin, amitriptilin veya nortriptilin (bir fenotiazin türevi nöroleptikle birlikte veya onsuz), aslında bir antiepileptik olan karbamazepin ve aslında anti-aritmik ilaç olan meksiletin ağızdan ve kapsaisin kremi (bkz. 56. Konu) lokal ağrı kesici olarak kullanılır. Esas etki mekanizması bilinmemekle birlikte, **gabapentin** adlı antiepileptik ilacın da ağrılı nöropati tedavisinde yaralı olduğu yakın zamanda gösterilmiştir.

Otonomik nöropatiye bağlı diyabetik diyare antibakteriyel bir ilaç olan tetrasiklinle (günde 2-3 kez 0.5 g ağızdan), yanıt alınamamışsa ağızdan kodein veya diğer opioid antidiyareik ilaçlar (bkz. 97. Konu) ile tedavi edilir. Aynı tür nöropatiye bağlı **gastroparezi**nin neden olduğu bulantı ve kusmanın tedavisinde domperidon, eritromisin veya metoklopramid gibi prokinetik ilaçlar verilir (bkz. 98. Konu). Gene bu tür nöropatiye bağlı olan **nöropatik postüral hipotansiyona** karşı plazma hacmini genişletmek için yemekte tuz alımı artırılır ve ağızdan bir mineralokortikoid olan fludrokortizon (ağızdan günde 100-400 μg) verilir; buna flurbiprofen gibi bir NSAİİ (bkz. 66. Konu) eklenebilir. Ayrıca vazokonstriktör bir ilaç olan efedrin de ağızdan verilebilir. Yemeğe başlarken ortaya çıkan (gustatuvar) terlemeye karşı propantelin veya diğer parasempatolitik ilaçlar (bkz. 72. Konu) yemeğe başlamadan 1/2-1 saat önce ağızdan verilir.

Diyabetik nefropatiye bağlı ya da tip 1 diyabetlilerde belirgin bir nefropati olmaksızın gelişen **mikroalbüminüri** hastada hipertansiyon olmasa bile ADE inhibitörleri ve/veya anjiotensin II reseptör blokörleri (ARB) ile tedavi edilir (bkz. 38. Konu). Bunlarda hipertansiyon varsa ve ADE inhibitörünün veya ARB'nin etkinliği yeterli olmamışsa böbrekteki bozukluğun ilerlemesini önlemek için kan basıncı düşürücü diğer ilaçlar verilir; ancak diüretikler ve beta-blokörler ilk tercih olmamalıdır.

IV. Glukagon

Tek zincir halinde dizilmiş 29 amino asidden oluşan görece ufak moleküllü bir polipeptiddir. Molekül ağırlığı 3500 daltondur. Pankreas Langerhans adacıklarının A (alfa) hücreleri tarafından sentez edilerek salgılanır. İnsan, sığır ve domuz glukagonunun yapısının aynı olduğu sanılmaktadır. Vücutta diğer bir kaynaktan daha, glukagon–benzeri hormon salgılanır; bu, ince ve kalın barsak mukozasından salgılandığından **enteroglukagon** veya **glisentin** adını alır. Plazmadaki pankreatik glukagon konsantrasyonu 100–250 pg/ml olarak bulunmuştur. Pankreasta, bu bezin yaş ağırlığının gramı başına 5–10 μg glukagon bulunur.

Salgılanması: Açlık ve hipoglisemi halinde glukagon salgılanması artar; plazmadaki glukoz düzeyinin yükselmesi halinde ise glukagon salgılanması inhibe edilir. Plazmadaki glukozun glukagon salgılanması üzerindeki inhibitör etkisi, onun alfa hücrelerini direkt olarak etkilemesine bağlıdır ve insülin salgılanmasını artıran konsantrasyonuna göre daha düşük konsantrasyondaki glukozla oluşturulur. Glukagon salgılanmasını etkileyen çeşitli faktörler kitabın 7. Baskı 3. Cildinde gösterilmiştir. Langerhans adacıklarının alfa hücreleri, tıpkı beta hücreleri gibi sempatik innervasyona sahiptirler. Sempatik sinir stimülasyonu glukagon salgılanmasını artırır. Vagus stimülasyonu da aynı yönde etki yapar.

Enteroglukagon salgılanması, besin içindeki glukoz tarafından artırılır. Mide ve barsaklardan salgılanan bu hormonun, yemek sırasında pankreastan insülin salgılanmasını artırdığı ileri sürülmüşse de yeni bulguların ışığı altında bu nokta ve enteroglukagon'un fizyolojik önemi tartışmalıdır.

Sempatik sinir stimülasyonunun glukagon salgılanmasını artırması, alfa hücrelerinde β-adrenerjik reseptörler aracılığı ile adenilil siklaz enziminin etkinliğini ve böylece siklik AMP oluşumunu artırmasına bağlıdır. Teofilinin salgıyı artırması da siklik AMP düzeyini artırmasına bağlıdır.

Glukagon karaciğer, böbrekler, plazma ve hedef hücrelerdeki proteolitik enzimler tarafından hızlı inaktive edilir; plazmada yarılanma ömrü 3–6 dakika kadardır.

Fizyolojik fonksiyonu ve farmakolojik etkileri

Glukagon ve ona göre zıt yönde etki yapan insülin, glukoz homeostazını sağlayan "düzenleyici çift"i oluştururlar; başka bir görüşe göre glukoz ve diğer bazı maddelerin metabolizmasının **"iki hormonlu/bihormonal" kontrolu**nu sağlarlar. Her birinin salıverilmesi aynı faktörler tarafından düzenlenir ve her ikisi de karaciğerde glukoz yanında amino asid ve yağ asidi metabolizmasını da düzenler. Sayılan maddelerin metabolizması yönünden karaciğerin herhangi bir zamandaki etkinliği, büyük ölçüde, bu iki hormonun pankreastan karaciğere gelen kandaki molar oranlarına veya göreceli konsantrasyonlarına bağlıdır (bkz. s.x1189).

Aç kalma halinde gliseminin normal düzeyde günlerce, hatta haftalarca tutulabilmesi, glukagon salgılanmasının artmasına ve insülin salgısının inhibe edilmiş olmasına bağlıdır. Normal yemek düzeni içinde sabah aç karna öl-

çüldüğüde **insülin/glukagon molar oranı** 3'ün üzerindedir; üç gün aç kalındığında ise oran 1'in altına düşer ve **glukoneojenez** maksimum hızına erişir. Buna karşılık karbonhidrattan zengin yemek yenildiğinde oran yaklaşık 70'e çıkar ve **karaciğerin glukozu depolaması** maksimum hızına erişir. Karaciğer üzerinde her bir hormonun zıt yöndeki etkilerinin eşit olup birbirini yok ettiği yani glukoz dengesinin 0 olduğu anda, molar oranın 3 ile 70 arasında bir değerde olması gerekir. Buna göre gravimetrik etkinlik bakımından glukagon insülinden daha güçlü bir hormondur.

Glukagon, hedef hücrelerin membranında kendine özgü reseptörleri aktive ederek G_s proteini aracılığı ile adenilil siklaz–sAMP sistemi üzerinden hücreleri etkiler. Karaciğer hücrelerinden başka yağ ve çizgili kas hücreleri dahil diğer birçok hücrede sAMP konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ancak bu etkinin oluşması için gerekli konsantrasyon düzeyi gözönüne alınırsa, glukagonun karaciğer dışındaki hücrelerde fizyolojik bir rolünün olması kuşkuludur.

Glukagonun **başlıca fizyolojik ve farmakolojik etkileri** aşağıda belirtilmiştir.

(i) Düşük konsantrasyonlarda bile beta hücreleri üzerindeki direkt etkisiyle **insülin salgılanmasını artırır.**

(ii) Karaciğer hücresinde glikojenolizi artırarak **hiperglisemi** oluşturur. Kalp hücresinde de glikojenoliz yapar; fakat **iskelet kası hücresinde** glikojenoliz yapmaz.

(iii) Karaciğerde amino asidlerden ve laktik asidden glukoz yapımını yani **glukoneojenezi artırır.** Glisemiyi yükseltmesinde bu etkinin de katkısı vardır. Uzun süren açlıkta glisemiyi normalde tutması büyük ölçüde bu etkisine bağlıdır.

(iv) Glukagonun **karaciğer hücrelerinde** lipid metabolizmasında önemli rol oynar. Bu hücrelerde **lipolize** neden olur; böylece oksidasyon için serbest yağ asidi kaynağı yaratır. Ayrıca karaciğer hücrelerinde **serbest yağ asidlerinden keton cisimlerinin üretimini** düzenler. Şöyle ki glukagon, **asetil–KoA karboksilazı inhibe eder;** bu enzim asetil–KoA'nın trigliserid sentezini başlatmak üzere **malonil–KoA**'ye dönüşümü için gereklidir. Malonil–KoA'nm diğer bir işlevi **karnitin asetil transferaz I** (karnitin palmitoyltransferaz I,CPT I) enzimini inhibe etmesidir; bu enzim yağ asidlerinin oksidlenmek üzere mitokondrilere geçişini artıran enzimdir. Glukagonun başlattığı olaylar zinciri sonunda malonil–KoA düzeyinin azalması adı geçen enzimin etkinliğini artırır; bunun sonucu **mitokondrilerde yağ asidlerinin** oksidasyonu ve keton cisimlerine dönüşmeleri artar.

O halde glukagon, karaciğer hücrelerinde yağ asidlerinin yağ sentezi yerine, **keton cisimleri üretimine kaymasına** neden olur. En önemli **ketojenik hormondur.** İnsülin glukagonun bu etkisini frenler; eğer hastada insülin eksikliği varsa glukagon tarafından artırılan ketojenez ağır metabolik asidoza (diyabetik ketoasidoz gibi) yol açabilir. Glukagon ayrıca **yağ dokusunda hormona duyarlı lipazı aktive eder,** lipolizi artırır ve kanda serbest yağ asidleri düzeyini yükseltir.

(v) Myokardın kontraktilitesini artırır yani **pozitif inotrop etki** yapar. Ayrıca **pozitif kronotrop etkisi** de vardır. Bu etkileri vücut sıvılarındaki fizyolojik konsantrasyonlarda oluşturması kuşkuludur. Glukagonun akut kalp yetmezliği tedavisinde yararlı olmadığı görülmüştür.

(vi) Glukagon yüksek dozlarda mide, barsak ve safra kanallarının **tonus ve motilitesini inhibe eder** ve mide ve pankreasın **dış salgısını azaltır.** Bu nedenle Gİ kanal ve safra kanalının radyolojik ve manyetik rezonans incelemelerinde ve akut pankreatit tedavisinde kullanılabilir.

(vii) Diğer bazı endokrin bezleri etkileyerek onların hormon salgısını (adrenalin, noradrenalin, kalsitonin, büyüme hormonu, ACTH gibi) artırır. Bu etkisinin de fizyolojik önemi belli değildir. İnsanda glukagonun **natriüretik etkisinin** olduğu ve bunu aldosteronu antagonize etmek suretiyle oluşturduğu bildirilmiştir. Glukagonun bu etkisinin açlık natriürezine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.

Kullanılışı

Glukagon diğer polipeptid hormonlar gibi sadece parenteral yoldan uygulanır.

Hipoglisemi koması: Glukoz solüsyonu yoksa, bu durumun tedavisi için, i.v., i.m. veya s.k. 0.5–1 mg dozunda glukagon injekte edilir. Karaciğerdeki glikojen deposu tükenmişse glukagon etkisiz kalır. İnjeksiyondan sonra 15 dakika içinde komada açılma olmazsa, intravenöz glukoz solüsyonu verilmelidir (bkz. s. 1056). Verilişinin kolaylığı nedeniyle ilk ilaç olarak glukagon genelde i.v. glukoza tercih edilir. Koma başladıktan sonra 45 dakikadan fazla bir zaman geçmişse karaciğer glikojen deposunun tükenmesi ve glukagonun etkisiz kalması olasılığı fazladır. Glukagonun hipoglisemi tedavisinde kullanılışına s.1056'da değinilmiştir.

Beta–blokör ilaç zehirlenmeleri ve kalp hastalıkları: Beta–blokörler ile olan akut zehirlenmelerde gelişen kardiyojenik şokun tedavisinde ilk önlem olan i.v. 3 mg (çocuklarda 40 μg/kg) atropine yeterli yanıt alınmamış ise bu ilaçların kalpteki inhibitör etkilerini antagonize etmek için glukagon kullanılabilir. Bu indikasyonda glukagon yüksek dozda (50-150 μg/kg i.v. gibi) kullanılır; glukagon müstahzarının çözücüsü, fenol içerdiğinden orijinal çözücü kullanıldığında fenolun i.v. müsaade edilen 50 mg'lık sınırının aşılması olasılığı vardır. Onun için glukagonun 10 ml %10'luk dekstroz veya fizyolojik salinde çözülmesi tavsiye edilir.

Beta hücre rezervinin ölçülmesi için glukagon testi: Özellikle yeni tanı alan juvenil tip 1 diyabetik hastalardaki ya da erişkindeki yavaş ilerleyen tip 1 diyabette, bazen de tip 2 diyabetiklerde artakalan (rezidü) beta hücre sekretuar kapasitesini değerlendirmek amacıyla **C-peptid uyarı testi** yapılır. Bu testten once hastanın glisemik kontrolunun sağlanmış olması gerekir, aksi halde yalancı düşük sonuçlar verebilir. Test için hastaya 1 mg glucagons i.v. yavaş injekte edilmeden önce, bazal C-peptid ölçümü için kan alınır. İnjeksiyondan sonra sırasıyla 2., 4., 6., ve 10. dakikalarda yine C-peptid için kan örnekleri alınır. Bazal düzeye göre C-peptid düzeyinin en az %50 artması, ve test sırasında maksimum C-peptid yanıtının 0.6 nmol/l'yi geçmesi durumunda, beta hücre kapasitesinin yeterli olduğu düşünülebilir.

İnsülin aşırı salgılanmasının incelenmesi için glukagon testi: Böyle bir durumdan kuşkulanılan olgularda sabah aç karna 1 mg glukagon 30 saniye içinde yavaş olarak i.v. injekte edilir. 0., 2., 5., 10., 15., 30., 45., 60., 90. ve 120. dakikalarda kan nümunesi alınarak plazma glukoz ve insülin düzeyi ölçülür. İlk beş dakika içinde aşırı insülin salgılanması olmuşsa beta hücrelerinin hiperfonksiyonundan şüphe edilir. Eğer insülin salgılanması normal, fakat

glisemideki yükselmede düşüklük varsa diğer endokrin organların ve karaciğer disfonksiyonunun hipoglisemiye neden olması olasıdır.

Radyolojide ve diğer yerlerde kullanılışı: Glukagon, gevşetici etkisi nedeniyle yukarı ve aşağı gastrointestnal kanalın ve safra kanalının radyolojik görüntüleme ve MR görüntüleme incelemelerinde görülen daralmaların spazma mı, yoksa organik lezyona mı bağlı olduğunu ayırt etmek için **tanı ilacı olarak** kullanılır. Safra kanalı, Oddi sfinkteri ve akut divertikülitle ilişkili spazmları çözmek için **tedavi amacıyla** da kullanılabilir.

DİĞER ANTİHİPOGLİSEMİK İLAÇLAR

Diazoksid: Tiazid türevi bir ilaçtır. Çok çeşitli etkileri vardır. Karaciğerde glikojen yıkımını artırarak hiperglisemi yapar; bu tesir hem direkt etkisine ve hem de insülin salgılanmasını inhibe etmesine bağlıdır. İnsülin salgılanmasını inhibe etmesi beta hücrelerinin membranında **ATP–ye duyarlı K^+ kanallarını** açarak hiperpolarizasyon yapmasına bağlıdır. Yağ hücrelerinde lipolizi artırır. İntravenöz yoldan verildiğinde güçlü vazodilatör etki yapar. Uzun süre kullanılırsa su ve tuz tutulmasına neden olur. Tiazid türevi ilaçların diüretik etkisini antagonize eder. Adrenal medulladan katekolaminlerin salgılanmasını artırır. Ağız yolundan günde 4 kez 200 mg dozunda verilerek insülinoma tedavisinde kullanılır. Ayrıca i.v. injeksiyon suretiyle hipertansif kriz tedavisinde kullanılabilir (bkz. 38. Konu).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. İNSÜLİN MÜSTAHZARLARI

- Actrapid HM Flakon (Novo-Nordisk): 100 İÜ biyosentetik insan insülini (regüler)/ml, 10 ml x 1 flakon/kutu.
- Actrapid HM Enjektör Kartuşu (Novo-Nordisk): 100 İÜ biyosentetik insan insülini (regüler) /ml, 3ml x 5 kartuş/kutu.
- Humulin R Enjektabl Flakon İ.M./S.C. (Lilly): 100 İÜ monokomponent insan insülini (regüler)/ml, 10mlx1 flakon/kutu.
- Humulin R Enjektör Kartuşu (Lilly): 100 İÜ monokomponent insan insülini (regüler)/ml, 3ml x 5 kartuş/kutu.
- NovoRapid Enjektabl Flakon S.C. (Novo-Nordisk):100 İÜ insülin aspart / ml, 10 ml x1 flakon/kutu.
- NovoRapid Flexpen Enjeksiyon Kalemi (Novo-Nordisk):100 İÜ insülin aspart/ml, 3 ml x 5 kalem/kutu.
- Humalog Enjektabl Flakon SC (Lilly): 100 İÜ insülin lispro /ml, 10 ml x 1 flakon/kutu.
- Humalog Enjektör Kartuşu (Lilly): 100 İÜ insülin lispro /ml, 3 ml x 5 kartuş/kutu.
- Levemir Flexpen Enjeksiyon Kalemi (Novo-Nordisk):100 İÜ insülin detemir /ml, 3 ml x5 kalem/kutu.
- Lantus Solostar Enjeksiyon Kalemi (Sanofi Aventis):100 İÜ insülin glarjin /ml, 3ml x 5 kalem/kutu.
- Insulatard HM Enjektabl Flakon I.M./S.C. (Novo-Nordisk): 100 İÜ izofan insülin (insan)/ml, 10 ml x 1 flakon/kutu.
- Insulatard HM Penfill Enjektör Kartuşu (Novo-Nordisk):100 İÜ izofan insülin (insan)/ml, 3ml x 5 kartuş/kutu.
- Novomix 30 Flexpen Enjeksiyon Kalemi (Novo Nordisk): 30 İÜ insülin aspart ve 70 İÜ insülin aspart protamin/ml, 3ml x 5 kalem/kutu.
- Novomix 30 Penfill Enjektör Kartuşu (Novo Nordisk): 30 İÜ insülin aspart ve 70 İÜ insülin aspart protamin/ml, 3ml x 5 kartuş/kutu.
- Humalog Mix25 Enjektabl Flakon S.C. (Lilly): 25 İÜ ve 75 İÜ insülin lispro protamin/ml, 10 ml x1 flakon/kutu.
- Humalog Mix25 Enjektör Kartuşu (Lilly): 25 İÜ ve 75 İÜ insülin lispro protamin/ml, 3 ml x5 kartuş/kutu.
- Mixtard 30 HM Penfill Enjektör Kartuşu (Novo Nordisk): 30 İÜ monokomponent insan insülini (regüler) ve 70 İÜ insülin NPH (insan)/ml, 3 ml x 5 kartuş/kutu.
- Mixtard 30 HM Enjektabl Flakon S.C. (Novo Nordisk): 30 İÜ monokomponent insan insülini (regüler) ve 70 İÜ insülin NPH (insan)/ml, 10 ml x1 flakon/kutu.
- Humulin M 70/30 Enjektör Kartuşu (Lilly): 30 İÜ monokomponent insan insülini (regüler) ve 70 İÜ insülin NPH (insan)/ml, 3 ml x 5 kartuş/kutu.

II. ORAL ANTİDİYABETİK MÜSTAHZARLARI

1. **SÜLFONİLÜRELER**
   1. **Klorpropamid müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
   2. **Tolbutamid müstahzarları.**
   Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.
   3. **Glibenklamid (Gliburid) müstahzarları:**
   - Dianorm Tablet (Koçak): 5 mg glibenklamid, 100 tablet/kutu.
   - Diyaben Tablet (Adeka): 3,5 mg glibenklamid, 30 tablet/kutu.
   4. **Glibornurid müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
   5. **Glipizid müstahzarları:**
   - Glucotrol XL Kontrollü Salım Tableti (Pfizer): 2,5 mg, 5 mg ve 10 mg glipizid, 20 tablet/kutu.
   - Minidiab Komprime Tablet (Deva): 5 mg glipizid, 100 tablet/kutu.
   6. **Gliklazid müstahzarları:**
   - Betanorm Tablet (Ali Raif): 80 mg gliklazid, 20, 60 ve 100 tablet/kutu.
   - Betanorm MR Tablet (Ali Raif): 30 mg gliklazid, 30, 60 ve 90 tablet/kutu.
   - Diamicron Tablet (Servier): 80 mg gliklazid, 20 tablet/kutu.
   - Diamicron MR Tablet (Servier): 30 mg gliklazid, 30 ve 60 tablet/kutu; 60 mg gliklazid, 30, 60 ve 90 tablet/kutu.
   7. **Glikuidon müstahzarları:**
   - Glurenorm Tablet (Eczacıbaşı): 30 mg glikuidon, 60 tablet/kutu.
   8. **Glimepirid müstahzarları:**
   - Amaryl Çentikli Tablet (Sanofi Aventis):1 mg, 2 mg, 3 mg ve 4 mg glimepirid, 30 tablet/kutu.
   - Glimax Tablet (Ali Raif): 1 mg, 2 mg, 3 mg ve 4 mg glimepirid, 30 tablet/kutu.
2. **BİGUANİDLER**
   1. Metformin müstahzarları:
   - Diaformin Tablet (Ali Raif): 850 mg ve 1000 mg metformin hidroklorür, 100 tablet/kutu.
   - Glucophage Tablet (Daiichi Sankyo): 850 mg ve 1000 mg metformin hidroklorür, 100 tablet/kutu.
   - Glukofen Tablet (Sandoz): 850 mg ve 1000 mg metformin hidroklorür, 100 tablet/kutu.
   - Gluformin Retard Tablet (Aksu Farma): 850 mg metformin hidroklorür, 100 tablet/kutu.
3. **SULFONİLÜRE BENZERLERİ (MEGLİNİDLER)**
   1. **Nateglinid müstahzarları:**
   - İncuria Tablet (Sanovel): 120 mg nateglinid, 84 tablet/kutu.
   - Starlix Tablet (Novartis): 120 mg nateglinid, 84 tablet/kutu.

2. **Repaglinid müstahzarları:**
- Diafree Tablet (Biofarma): 0,5 mg, 1 mg ve 2 mg repaglinid, 90 tablet/kutu
- Novonorm Tablet (Novo-Nordisk): 0,5 mg, 1 mg ve 2 mg repaglinid, 90 tablet/kutu

4. **İNSÜLİNE DUYARLAŞTIRICILAR (TİAZOLİDİNDİONLAR)**

1. **Rosiglitazon müstahzarları:**

Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

2. **Pioglitazon müstahzarları:**
- Dropia Tablet (Sanovel): 15 mg, 30 mg ve 45 mg pioglitazon hidroklorür, 30 ve 90 tablet/kutu.
- Glifix Tablet (Bilim): 15 mg, 30 mg ve 45 mg pioglitazon hidroklorür, 30 ve 90 tablet/kutu.
- Piogtan Tablet (Zentiva): 15 mg, 30 mg ve 45 mg pioglitazon hidroklorür, 30 ve 90 tablet/kutu.

III. DİĞER ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

1. **Akarboz müstahzarları**
- Glucobay Tablet (Bayer): 50 mg ve 100 mg akarboz, 30 ve 90 tablet/kutu
- Glucar Tablet (Koçak): 50 mg ve 100 mg akarboz, 30, 60 ve 90 tablet/kutu
- Glynose Tablet (Abdi İbrahim): 50 mg ve 100 mg akarboz, 30 ve 90 tablet/kutu

IV. GLUKAGON VE DİĞER ANTİHİPOGLİSEMİK İLAÇ MÜSTAHZARLARI

1. **Glukagon müstahzarları.**
- Glucagen Hypokit Enjektabl flakon I.M./I.V./S.C. (Novo-Nordisk): 1 mg glukagon hidroklorür, 1 flakon/kutu

78. Konu
KORTİKOSTEROİDLER, KORTİKOSTEROİD ANTAGONİSTLERİ VE ACTH

Giriş • Adrenal Korteksten Salgılanan Steroid Türleri • Steroidlerin Kimyasına İlişkin Temel Bilgi • Glukokortikoidlerin Biyosentez, Dağılım ve Eliminasyonu • Glukokortikoid ve Mineralokortikoid Reseptörleri • I. Glukokortikoidler • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Glukortikoid İlaç Türleri • Hidrokortizon ve Kortizon • Sentetik Glukokortikoidler • Adrenal Korteks Atrofisi Oluşması ve İlaç Kesilmesi Sorunu • Glukokortikoidlerin Klinik Farmakolojisi • Gün aşırı uygulama • 1. Adrenal Fonksiyon Bozukluklarında Kullanılışları (Replasman Tedavisi) • 2. Endokrin Nitelikte Olmayan Durumlarda Kullanılışları • Pulse Tedavisi • Glukokortikoidlerin Lokal Kullanılması İle İlgili Esaslar • 3. Endoktrin Hastalıklarda Teşhis Aracı olarak kullanılışları • Yan Tesirleri • Önemli Etkileşmeler • Kontrindikasyonları • II. Mineralokortikoidler • Aldosteron salgılanmasının düzenlenmesi • Aldosteronun etkileri • Fludrokortizon asetat • Dezoksikortikosteron • III. Aldosteron Antagonistleri • IV. Adrenal Kortekste Steroid Sentezini veya Kortikosteroidlerin Etkinliğini Azaltan İlaçları • V. Kortikotropin (ACTH) • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Kullanılışı • Müstahzar Örnekleri •

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılıp ilaç olarak kullanılan benzer yapılı analoglarıdır. ACTH (adrenokortikotropik hormon veya kortikotropin), ön hipofiz tarafından salgılanan ve adrenal kortekste kortikosteroid hormonların sentez ve salgılanmasını kontrol eden hormondur.

Kortikosteroidlerin adrenal bezden ilk izole edildikleri yıllarda bunların ayırt ettirici etkilerinin ölçüsü olarak **adrenalektomili sıçanların sağkalım sürelerini uzatmaları ve karaciğerde glikojen toplanmasını artırmaları,** esas alınmıştır. Birinci etkinlik **mineralokortikoid etki**nin bir göstergesidir; ikinci etkinlik ise **glukokortikoid etki**nin göstergesidir. Daha sonra **antiinflamatuvar etkileri**nin karaciğerde glikojen toplanmasını artırmaları ile orantılı bir şekilde oluştuğu ve aynı tür etkinliğin ayrılmaz bir parçası olduğu anlaşılmıştır. **Glukokortikoid ve mineralokortikoid ayırımı**nın tarihçesi ve bu adların konulması yukarıda belirtilen olaylara dayanır.

Kortikosteroidler günümüzde antiinflamatuvar, antialerjik ve immünosüpresif (bağışıklığı baskılayıcı) etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardandır. Tedaviye 1940'ların sonuna doğru girmişler ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan tesirli birçok türevleri yapılmıştır.

Adrenal korteksten salgılanan steroid türleri

Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren **üç türlü steroid hormon** sentez edilir; bunlar ve onların öncülleri (prekürsörleri) kan dolaşımına salgılanır. Bunlardan **biri** glukokortikoid olan **kortizol**'dur ve yaşamsal öneme sahiptir (insanlardan farklı olarak sıçan ve diğer bazı rodentlerde kortizol yerine kortikosteron salgılanır). **İkincisi,** mineralokortikoid hormon olan **aldosteron**dur. Gerek kortizol ve gerekse aldosteronun **21 karbonlu steroidler**dir. Kortizol ve aldosteronun sentez yolağında doğal olarak oluşan kortikosteron daha çok, aldosteron–benzeri etkinlik ve daha az kortizol–benzeri etkinlik gösterir; onun prekürsörü olan **11–dezoksikortikosteron** sadece aldosteron–benzeri (mineralokortikoid) etkinlik gösterir. **Üçüncü** adrenal korteks hormon türü, **19 karbonlu steroidler olan androjenler**dir.

Kortizol salgılanması esas olarak, hipofiz ön lobundan salgılanan ACTH tarafından kontrol edilir. Aldosteron salgılanmasının kontrolunda ACTH'nin katkısı ikinci planda kalır, onun yanında anjiotensin, kan potasyum düzeyi ve vazopresin gibi fizyolojik stimülan etkenler ve atriyal natriüretik peptid, dopamin ve somatostatin gibi inhibitör etkenler rol oynarlar veya oynayabilirler.

Başlıca **adrenokortikal androjenler; dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA sülfat (DHEAS) ve androstenedion (ASD)**'dur ve bunlar gerçekte hormon prekürsörüdürler. Ayrıca korteksten çok az miktarda testosteron da salgılanır. DHEA ve DHEAS; ASD üzerinden periferik dokularda testosteron ve dihidrotestosteron'a ve ayrıca estrojenlere dönüştürülürler. Korteksten salgılanan bu üç prekürsör steroidin günlük miktarı, testosteronunkine göre çok yüksek ise de bu prekürsörlerin gravimetrik etki güçleri düşük olduğu için, androjenik etkinliğe katkıları düşüktür. Şöyle ki testosteronun androjenik etki gücü 1 sayılırsa, DHEA, DHEAS ve ASD'ninki sırasıyla 0.05, 0.05 ve 0.1'dir. Erişkin bir erkekte adrenokortikal androjenlerden oluşan testosteron etkinliği, vücuttaki total testosteron üretiminin %5'inden düşüktür ve testisten salgılanan testosteron yanında fizyolojik önemi azdır. **Kadınlarda ise androjen üretiminin ana kaynağı,** adrenal kortekstir ve daha az olmak üzere overlerde de androjenik prekürsörler ve testosteron üretilir. Kadınlarda günlük testosteron üretimi, yaklaşık yarısı periferde androjenik prekürsörlerden oluşmak üzere 0.2–0.25 mg'dır. DHEAS, hedef hücrelerde steroid sulfataz enzimi tarafından DHEA'ya dönüştürülerek etkinlik kazanır. Bu maddenin immunostimülan etkinliği de vardır.

Adrenal korteks hormonlarının insanda optimal koşullarda günlük salgılanma hızları (mg/gün) aşağıdaki gibidir*:

* Kortizol ve aldosteron dışındakilere ait değerler erkeklerdeki ve kadınlarda foliküler dönemdeki değerleri yansıtır. Kadınlarda luteal dönemde azalma olur.

Steroid	Salgılanma hızı (mg/gün)	Steroid	Salgılanma hızı (mg/gün)
Kortizol	10	DHEAS	7–14
Aldosteron	0.125	ASD	1–1.5
DHEA	3–4	Testosteron	0.05

Kortizolün mineralokortikoid gravimetrik (kitlesine göre) etki gücü, aldosteronunkinin 1/600–1/300'ü kadardır; fakat buna karşın kortizol, vücutta mineralokortikoid etkinliğin sürdürülmesine aldosteronun yaptığına yakın derecede katkıda bulunur. Çünkü günde aldosteronun ortalama 160–200 katı kadar kortizol salgılanır ve kortizolun plazma düzeyi (40–180 ng/ml), aldosteronunkine göre çok yüksektir.

Korteksten **dolaysız bir şekilde estrojen** salgılanmaz. Buradan salgılanan ve androjenik etkili bir prekürsör olan **androstenedion,** aynı zamanda estrojen prekürsörüdür. Bu madde kadınlarda adrenal dışındaki dokularda kısmen estrona ve daha sonra estradiola dönüştürülür. Dönüşümü yapan enzimler karaciğer, yağ dokusu, çizgili kaslar ve bazı meme tümörlerinde bulunmuştur. Bilateral overektomi yapılmış veya **postmenopozal dönemdeki** kadınlarda vücuttaki estrojenlerin **primer kaynağı** adrenal korteksidir.

Steroidlerin kimyasına ilişkin temel bilgi: Bu konuya Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2430).

Bütün kortikosteroidler 21 karbon atomlu **pregnan iskeleti** içerirler. Genellikle C–17 karbonunda iskelete bağlanmış iki karbonlu bir radikal vardır. İskelete ve yan zincire en az üç oksijen atomu (hidroksil ve keto şeklinde) bağlanmıştır. Hepsinde 4 ve 5 numaralı karbonlar arasında bir çift–bağ bulunur.

Glukokortikoidlerin biyosentez, dağılım ve eliminasyonu

Kortizol ve diğer doğal glukokortikoidler ile adrenal andojenleri adrenal korteksin **zona fasciculata/reticularis** tabakasında, aldosteron, dezoksikortikosteron ve kortikosteron gibi mineralokortikoidler ise bu tabakaların dış tarafındaki **zona glomerulosa** tabakasında kolesterol'den sentez edilirler. Sentez, **P–450 sitokrom türü çeşitli karma fonksiyonlu oksidazlar** tarafından katalize edilen **dört basamakta** yapılır: **1) Serbest kolesterol oluşumu:** Adrenal korteks hücresi kortikosteroid sentezinde esas olarak **ekzojen kolesterolu** kullanır yani kolesterol kaynağı olarak düşük dansiteli lipoproteini (DDL'yi), reseptör–aracılı endositozla dışardan alır; kolesterolun ancak %20–40'ı asetattan hücre içinde yapılır. Kolesterol hücrede kolesterol esteri şeklindedir. **Önce kolesterol esteraz** aracılığı ile onun serbest kolesterol haline getirilmesi gerekir. Serbest kolesterol, **kolesterol yan zincirini koparan ("side chain cleavage") enzim** ($P450_{scc}$) tarafından pregnonolon'a dönüştürülmek üzere mitokondrilerin dış membranından iç matriksine transfer edilir (bkz. 76. Konu). Yakın zamana kadar ACTH'nin kortikosteroid sentezini sadece P 450_{scc}'yi indükleyerek stimüle ettiğine inanılırdı. Artık ACTH'nin hücre içinde bu etkisi yanında, **esas olarak, hücre içinde serbest kolesterol oluşumunu artırmak suretiyle** sentezi artırdığı saptanmıştır. Şöyle ki: (i) ACTH, DDL reseptörü dansitesini artırarak hücreye DDL alımını (uptake'ini) artırır, (ii) kolesterol esterazı aktive eder ve (iii) kolesterolun sitoplazmadan mitokondri iç matriksine translokasyonunu, bu işi yapan taşıyıcı moleküllerin sentezini indükleyerek hızlandırır. Ayrıca ACTH'nin $P450_{scc}$ yanında kortikosteroid sentezinde rol oynayan diğer P450 sitokrom enzimlerini indüklediği bulunmuştur. **2) Pregnonolon oluşumu:** Mitokondri iç matriksinde yerleşmiş olan $P450_{scc}$ enzimi tarafından kolesterolun yan zinciri koparılarak pregnonolon oluşur, **3) İzomerizasyon ve dehidrojenasyon:** İzomerizasyon, pregnonolonda C–5 ve C–6 arasındaki çift bağın C–5 ve C–4 arasına kaydırılması suretiyle olur. Ayrıca, 3β– hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin yaptığı dehidrojenasyonla C–3 pozisyonundaki hidroksil, keto grubuna dönüştürülür. Böylece ara ürün olarak **projesteron** oluşur. **4) Hidroksillenme:** Sırasıyla C–17, C–21 ve C–11 karbonları (aldosteron sentezinde C–17 yerine C–18 karbonu) hidroksillenir. Bu olayları 17α–hidroksilaz, steroid 21–hidroksilaz, steroid 11β– hidroksilaz ve steroid 18–hidroksilaz (aldosteron sentezi) enzimleri yaparlar; bunlar da birer sitokrom P450 enzimidir ve ortamda NADPH (indirgenmiş nikotinamid adenindinukleotid fosfat) ve oksijen bulunmasına gerek vardır. Aldosteron sentezinde, kortikosterondan 18–hidroksikortikosteron oluşur ve o da C–18'deki dehidrojenasyonla aldosterona dönüştürülür; bu dönüşümleri **aldosteron sentaz** katalize eder.

ACTH, adrenal kortekste esas olarak zona fasciculata/reticularis'i stimüle ederek **glukokortikoidlerin ve DHEA ve diğer androjenlerin sentez ve salgılanmasını** artırır. ACTH yokluğunda bu iki tabaka atrofiye uğrar. ACTH, dıştaki zona glomerulosa'da mineralokortikoid hormon üretimini akut olarak artırır; ancak bu tabakadaki sentez esas olarak anjiotensin ve ekstraselüler K^+ ile düzenlenir. ACTH düzeyi uzun süreli olarak yükseldiğinde mineralokortikoid hormon sentezi başlangıçta artar, sonra ACTH etkisine desensitizasyon oluşması sonucu normale döner. Bu olaya **ACTH'den kurtulma** ("ACTH escape") olayı denilir. **Aldosteron salgılanmasında** ACTH'nin rolü ikinci plandadır. ACTH yokluğunda zona glomerulosa'da atrofi oluşmaz.

ACTH'nin adrenal kortekstekı etkisinin oluşmasında **adenilil siklaz–sAMP sistemi** aracılık eder ve bu olayda prostaglandinlerin modülatör rolü oynadıkları gösterilmiştir. Hipotalamus – hipofiz eksenindeki lokal prostaglandinler, hipotalamusta CRH salgılanmasını ve ön hipofizde ACTH salgılanmasını artırarak da hipotalamus–hipofiz–adrenal sistemini etkilerler. CRH ve ona bağlı olarak **ACTH salgılanmasının sinirsel kontrolu** ekstrahipotalamik niteliktedir. Şöyle ki; kontrolla ilgili iki tür sinirsel stimulustan bir türü amigdala ve diğer bazı ön beyin yapılarından gelir ve bazal salgılanmanın gün–içi ritmini sağlar. diğer tür sinirsel stimuluslar stres yaratan durumlar tarafından oluşturulurlar; bunlar kısmen ön beyin yapıları üzerinden ve kısmen de beyin sapının retiküler formasyonu üzerinden etki yaparak CRH salgılanmasını artırırlar. Kolinerjik ve serotonerjik uyarılar vazopresin hipotalamusta CRH salgılanmasını artırır, GABAerjik nöronlar

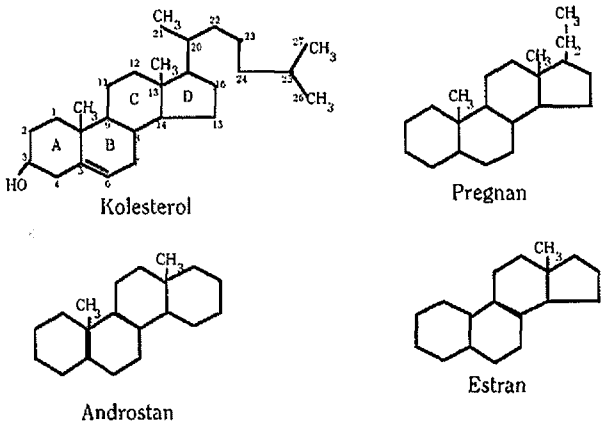
azaltır ve noradrenerjik uyarılar karma etki yapar. Stresin derecesine göre daha güçlü uyarı yaparlar.

Lenfositler, nötrofil lökositler ve makrofaj/monositler gibi iltihap hücrelerinin salgıladığı İL-1, İL-2, İL-6 ve TNF-α gibi sitokinler hipotalamustaki CRH salgılayan ve önhipofizdeki ACTH saglılayan hücreleri uyararak bu hormonların salgılanmasını artırırlar.

ACTH'nin kortekste kortikosteroid sentezi (steroidojenez) üzerindeki etkisi hemen (birkaç dakika içinde) başlar ve tek bir dozun yaptığı artma bir saat içinde tamamlanır. Kortikosteroidler kortekste pek **depolanmadıklarından** biyosentezlerinin artması salgılarının hemen artmasına yol açar. Günlük ortalama kortizol salgılanma hızı 31.7 $\mu mol/m^2$/gün'dür (SH = 6.9); mutlak değer olarak, daha önce belirtildiği gibi günde 8 ile 25 mg arasında değişen bir miktarda **(ortalama 10 mg) kortizol** salgılanır.

Kandaki kortizol düzeyi arttığında hipotalamus ve ön hipofizden sırasıyla CRH ve ACTH salgılanması inhibe edilir. Böylece adrenal korteks ile hipotalamohipofizeal sistem arasında bir **negatif feedback inhibisyon** mekanizması vardır. Glukokortikoid hormon ve ilaçlar, CRH ve ACTH salgılanması üzerinde **iki türlü feedback inhibisyon** yaparlar. Bunlardan **çabuk başlayan inhibisyon,** glukokortikoid düzeyi artınca birkaç dakikada başlar ve 10 dakika kadar sürer ve glukokortikoidin miktarına değil, **konsantrasyonunun değişme hızına** bağlıdır. Vücuttaki doğal glukokortikoid hormon etkinliğinin fizyolojik sınırlar içinde yaptığı ayarlamadan sorumludur. İkinci tür inhibisyon **geç (birinciden saatlerce sonra) başlayan inhibisyon**dur ve salgı hücrelerinde klasik glukokortikoid reseptörleri (bkz. Şekil 76.10) aracılığı ile ACTH ve CRH sentezinin azaltılması şeklinde olur. Geç inhibisyon, kortikosteroid ilaç verilmesi gibi plazmada glukokortikoid etkinliğinin görece fazla arttığı durumlarda devreye girer ve verilen ilacın dozu ile orantılı bir şekilde gelişir.

Aldosteron salgılanması da bir feedback kontrol mekanizmasına sahiptir. Şöyle ki, bu hormonun etkisi altında vücutta Na^+ tutulması ve sonuçta plazmada ve böbrekteki ültrafiltratta Na^+ konsantrasyonunun artması ve hipervolemi gelişmesi; jukstaglomerüler aparattan **renin salgılanmasını azaltır;** böylece anjiotensin ve dolayısıyla aldosteron oluşumu azaltılmış olur. Potasyum düzeyinin düşmesi de aldosteron salgısının azalmasına katkıda bulunur.



Şekil 78.1. Kolesterol ile endokrin farmakoloji yönünden önemli olan **ana steroid yapıların (iskeletlerin)** substitüe edilmemiş, doymuş hidrokarbon şekilleri (estran'ın metilsiz şekline gonan adı verilir, formülü burada gösterilmemiştir).

Kortikosteroidlerin biyosentezinde rol oynayan steroid 21–hidroksilazın ve, çok daha seyrek olarak, diğer **hidroksilazların konjenital yetersizliğ**inde, kortizol sentezi, yetersizliğin derecesine göre azaldığı veya durduğu için, hipotalamohipofizeal (hipotalamik–pitüviter) eksen kortizolun baskısından kurtulur yani negatif feedback inhibisyon bozulur. Bu durum, **konjenital adrenal hiperplazi sendromlarına** neden olur (bkz. s. 1094).

Güniçi ritm: Kortizolün adrenal kortekteki biyosentez hızı, ona bağımlı olan bazal salgılama hızı ve plazma düzeyi, genel bir **güniçi değişim** kalıbının üzerine binen **epizodik değişmeler** gösterir. Bu durum, sırasıyla CRH ve ACTH'nin bazal salgılanma hızının güniçi ritm göstermesine bağlıdır. Hızdaki ve plazma düzeyindeki epizodik değişmeler kısa sürelidir ve günde 7–15 epizod meydana gelir. Her bir epizoddan sonra kortizol düzeyi, ACTH salgılanmasını baskılayacak düzeye çıkar, sonra düşmeye başlar, belirli bir noktadan sonra baskılama kalkar ve ACTH salgılanması tekrar stimüle edilir; böylece daha sonraki epizoda geçilmiş olur. Kortizol düzeyindeki artma, ACTH düzeyindeki artmayı **15–30 dakikalık bir faz gecikmesi** ile izler.

Güniçi ritme uyan **genel hız değişmesi profil**inde ise, normal uyku düzenini sürdüren kimselerde sabahın erken saatlerinde uyanmadan önce (saat 4 ve 8 arası) kortizol salgılanma hızı ve plazma düzeyi artar ve sabah saat 7 dolayında doruğa (yaklaşık 180 ng/ml'ye) çıkar; günlük salgılanmanın %70'i gece yarısı ile sabahın 9'u arasında yapılır. Salgılama hızı ve plazma düzeyi öğleye kadar hızlı, daha sonra yavaş bir şekilde düşer ve gece yarısından sonra minimum düzeye (40 ng/ml) iner. Uyku sırasında sabaha karşı hızlı yükselme gösterir. Plazmadaki ACTH düzeyi, kortizolunkine paralel bir seyir gösterir. Endojen ve ekzojen glukokortikoidlerin ACTH salgısı üzerindeki **negatif feedback inhibitör etkilerinin derecesi** de güniçi ritm gösterir; şöyle ki bu ilaçlar, ACTH sentezinin en hızlı olduğu **sabahın erken saatlerinde verilirse,** sentezi en az derecede inhibe ederler. **Stres yaratan durumlar** (travma, cerrahi girişim, şok, ağır infeksiyonlar, anksiyete ve hipoglisemi gibi) beyindeki belirli sinirsel yolaklar aracılığı ile ACTH salgılanmasını artırırlar ve kortizol salgılanmasını **10 katına kadar** yükseltebilirler. Cushing sendromunda kortizol salgılanması ileri derecede artar, güniçi ritm kaybolur veya küntleşir; sendrom kronik ACTH salgılanmasına bağlı ise kortizol biyosentezi bazal düzeye göre en fazla 10–20 kat artabilir ve günde 200–250 mg kortizol salgılanabilir.

Plazmadaki **aldosteron düzeyi belirgin bir güniçi ritm göstermez** ve normal bir kimsede yaklaşık 10 ng/dl'dir. Adrenal androjen sentez ve salgılanması da ACTH tarafından düzenlendiğinden, kortizolunkine uyan bir güniçi ritm gösterir. Glukokortikoid ilaç verilmesi, ACTH salgılanmasını inhibe ettiğinden **adrenal androjen üretimini azaltır.**

Dağılım: Plazmada **kortizol yaklaşık %95 oranında, kortikosteroid bağlayan globülin (KBG) veya transkortin** adı verilen özel bir alfa–2 globülin'e bağlı durumdadır. Transkortin'in plazmada normal düzeyi 3–4 mg/dl'dir ve bu düzeydeki transkortin yaklaşık 28 μg/dl konsantrasyonundaki kortizol ile, doymuş hale getirilir. Kortizol düzeyi bu sınırın üstüne çıkarsa serbest fraksiyonun oranı giderek artar. Bu, kortizol metabolizmasının hızlanmasına neden olur. Gebelik ve estrojen tedavisi gibi durumlar, kanda transkortin düzeyini ve buna paralel olarak total (bağlı+serbest) kortizol düzeyini yükseltir; fakat serbest kortizol düzeyi pek artmaz. **Aldosteron ancak %50 oranında** ve daha ziyade plazma albuminine bağlıdır. **Sentetik kortikosteroidlerin plazma proteinlerine bağlanma dereceleri,** ilaçlar arasında değişiklik gösterir.

Metabolizma: Kortikosteroidler, esas olarak **karaciğerde metabolize edilmek** suretiyle inaktive edilirler. Az, bir miktarda diğer dokularda da metabolize edilirler. Metabolizma ile ilgili başlıca **üç yolak** vardır: (i) Esas olarak hidrojenazlarla çift bağın indirgenmesi ve sonra hidroksil gruplarının (özellikle 3–OH'nin) glüküronik asid ya da sülfatla konjüge edilmesi suretiyle metabolize edilirler. **Kortizolun plazma yarılanma ömrü 90 dakika** kadardır; **aldosteronunki** ise **30 dakika**dır. İnsan vücudunda steroid halka sistemini parçalayan bir enzimin bulunmadığı kabul edilmektedir. Steroidlerin konjüge metabolitleri suda çözünen maddelerdir ve böbreklerden itrah edilirler. Kortizolun esas metaboliti tetrahidrokortizol glüküronat ve aldosteronunki tetrahidroaldosteron glüküronattır. (ii) Kortizol vücutta bir dehidrojenaz enziminin yardımı ile kısmen **kortizon'a oksidlenir.** Kortizon, tetrahidrokortizon glüküronat şeklinde itrah edilir. (iii) Kortizol'un az bir kısmı **6 α–pozisyonunda hidroksillenmek** suretiyle inaktive edilir. Bunu yapan karaciğer enzimi olan 6 α–hidroksilaz, fenobarbital ve diğer bazı ilaçlar tarafından indüklenmeye elverişlidir. (iv) Kortizolun yaklaşık %5'i **17–ketosteroid** şeklinde idrarda itrah edilir. Bu türev, C–17'de hidroksil grubu içeren steroidlerden aynı karbona bağlı olan ve üzerinde keto (20–keto) grubu içeren yan zincirin koparılması sonucu oluşur. İdrarda bulunan **17–ketosteroidlerin** (17–KS'nin) başlıca kaynağı kortizol değil, **DHEA**'dır. Bu son hormonun, virilizm yapan korteks hastalıklarında olduğu gibi, salgısının artması idrarda 17–ketosteroid düzeyini yükseltir.

Günümüzde kortizol üretiminin ve salgılanmasının değerlendirilmesi için, **kortizolun plazma ve idrar düzeylerinin radyoimmünoeseyle ölçümü** tercih edilir. 24 saat içinde idrarla itrah edilen **serbest (metabolize edilmemiş) kortizol miktarı** söz konusu amaç için çeşitli yönlerden en dakik göstergedir.

Eskiden, kortizol üretiminin ve böylece adrenal korteks fonksiyonunun genel durumunun değerlendirilmesi için idrarda **17–hidroksikortikosteroid (17–OHKS) fraksiyonunun** veya **17–ketojenik steroidler**in ölçümü yapılırdı (bkz. 5. Baskı 3. Cilt, s. 2494–95).

Karaciğer ve böbrekte bulunan **11 β–hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi,** kortizol ve diğer 11–OH'li aktif kortikosteroidleri (aldosteron gibi) inaktif 11–keto türevlerine geri-dönüşlü olarak dönüştürür. Meyan balında bulunan ve aktif madde olarak glisiretinik asid içeren **glisirizin** adlı alkaloid bu enzimi ve ayrıca, kortikosteroidlerin A halkasını indirgeyen ve bu nedenle hem glukokortikoidleri ve hem de mineralokortikoidleri inaktive eden Δ^4–5β–steroid redüktaz enzimini inhibe ederek vücutta endojen kortikosteroid etkinliğini artırır. Bu bitkisel ürünün uzun süre alınması sodyum retansiyonu, hipertansiyon ve hipokalemi yapar.

Kullanılış yolları

Sentetik glukokortikoidler **genellikle ağızdan†kullanılırlar** ve mide–barsak mukozasından **kolayca absorbe edilirler.** Karaciğerdeki metabolizmaları nitelik bakımından doğal kortikosteroidlerinkine benzer; fakat nicelik (metabolize edilen kısmın yüzdesi ve metabolizma hızı) bakımından arada farklar vardır. Plazmada proteine bağlanma yönünden de farklar bulunur.

Parenteral olarak kullanılan glukokortikoidler, hidroksilli (alkol şeklindeki) steroidlerdir. Bunlar suda çözünmezler; fakat fosfat veya süksinat esterlerinin sodyum tuzları suda çözünür. Sudaki solüsyonları intravenöz ve diğer yollardan injekte edilebilir ve vücutta kolayca hidroliz edilerek aktif steroide dönüşürler. Asetat, diasetat, heksaasetonid ve pivalat esterleri ise suda pek çözünmezler; bunların süspansiyonu veya yağlı solüsyonu doku içine (intramüsküler veya ciltaltı) injekte edilir. Dokuda hidrolizle steroidin serbest hale geçmesi ve absorpsiyonu yavaş olduğundan bir injeksiyondan sonra etkileri günlerce, hatta haftalarca sürebilir. Bu esterlerin türüne göre, parenteral uygulandıklarında etkilerinin yaklaşık devam süreleri Tablo 78.1'de gösterilmiştir.

17 veya 21 numaralı pozisyonlarda yağ asidleri ile esterleştirilmiş veya 16 ya da 17 numaralı pozisyonlara siklik asetonid (asetonlu asetal) grubu getirilmiş glukokortikoidlerin **lokal uygulandıklarında** cilde ve mukozalara sokulma yeteneği ve lokal etkinliği yüksektir. Bunlar merhem, krem, losyon vb. şeklinde kullanılabilirler.

Bazı kortikosteroidler astma ve benzeri durumlarda aerosol veya kuru toz inhalasyonu şeklinde kullanılırlar (bkz. 52. Konu).

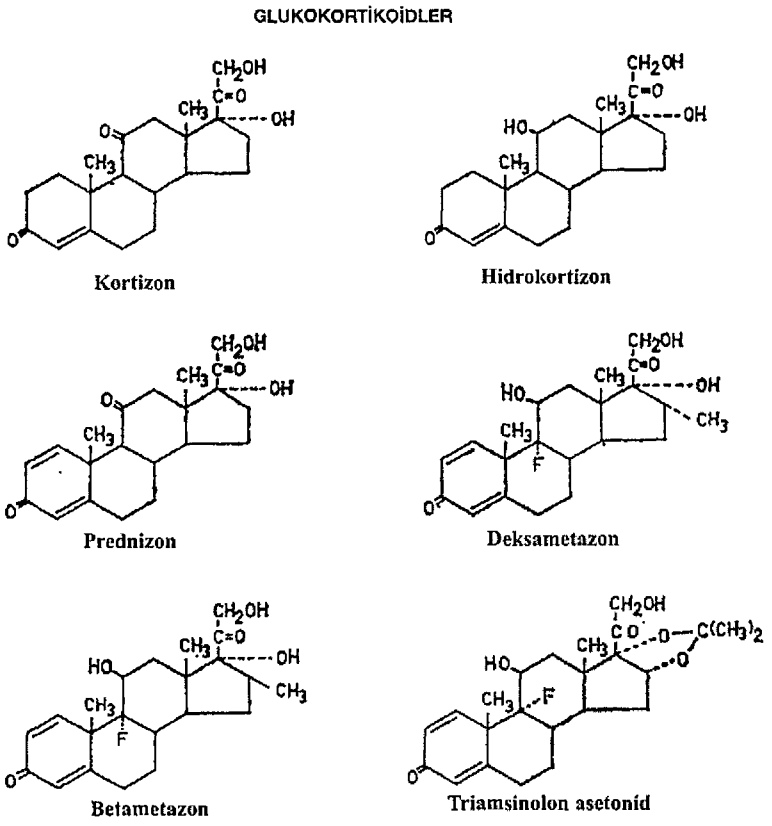
Glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörleri

Kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar, hedef hücrelerde hücre membranını aşıp sitoplazma ve çekirdek içinde kendilerine özgü reseptör proteini ile birleşirler. Hedef hücrelerde birbirinden ayrı **mineralokortikoid reseptörü (MR)**

TABLO 78.1

Parenteral (i.m.) kullanılan glukokortikoid ilaç esterlerinin yaklaşık etki süresi

Ester	Yaklaşık etki süresi
Süksinat	Bir veya birkaç saat
Fosfat	Bir veya birkaç saat
Asetat ve diasetat	Bir veya birkaç günden–bir veya birkaç haftaya kadar
Heksaasetonid	Bir veya birkaç hafta
Pivalat (trimetilasetat)	Bir veya birkaç hafta



Şekil 78.2. Bazı glukokortikoidlerin kimyasal yapıları.

ve glukokortikoid reseptörü (GR) vardır. Bunlara ilk belirlendikleri zaman sırasıyla tip I bağlanma yeri ve tip II bağlanma yeri adı verilmiştir.

MR, 1987 yılında klonlanmıştır ve 984 amino asid rezidülü (107 kilodalton) bir sitoplazmik proteindir. Aldosteron'un hedef organı olan epitelyal yapılardan başka aldosteronun görüşünüşe göre fizyolojik bir rolü olmayan non–epitelial dokularda da (hipokampus ve kalp gibi) oluşur ("eksprese" edilir). MR, aldosteron'a karşı yüksek afinite, fakat glukokortikoidlere karşı daha düşük afinite gösterdiği için, in vitro koşullarda yapılan ligand bağlama deneylerinde aldosteronun çok düşük (nM düzeyde) konsantrasyonları ile aktive edilir; fakat aynı konsantrasyondaki kortizol ile bağlanmaz ve aktive edilmez. Öte yandan in vivo koşullarda, vücut sıvılarındaki kortizol konsantrasyonu, aldosteronunkinden 400–1800 kez daha yüksek olduğu için **MR, aldosteron ve kortizol tarafından yaklaşık aynı derecede aktive edilir.** Bu durum, aldosteronun, böbrek tübülleri ve diğer epiteliyal hedef hücrelerinde kortizoldan bağımsız olarak selektif bir etki yaptığı gerçeği ile bağdaşmaz gibi gözükür. Ancak, aldosteron hedef hücrelerinde MR yanında **11β– hidroksisteroid dehidrojenaz** enzimi de eksprese edilir; bu nedenle ekstraselüler sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunan kortizol ve diğer glukokortikoidler aldosteron hedef hücresine girer girmez adı geçen enzim tarafından inaktif kortizon'a ve diğer glukokortikoidler inaktif keto türevlerine dönüştürülürler. Böylece aldosteronun kendi hedef hücrelerini selektif olarak etkilemesi mümkün olur. Hipokampus ve kalp gibi aldosteronun fizyolojik bir rolünün olmadığı gözüken non–epitelyal hedef organlarında bu enzim bulunmadığından, bunlar glukokortikoidler tarafından da aldosterona yakın bir derecede etkilenirler.

GR, 1985'te klonlanmıştır; 777 amino asidli (94 kilodalton) bir sitoplazmik proteindir. Vücutta **nukleuslu normal hücrelerin hepsinde** bulunur ("eksprese" edilir). Bu durum glukokortikoidlerin vücutta metabolizma, farklılaşma ve gelişme ile ilgili **yaygın etkinlik göstermesi** olayına uygun düşer.

MR ve GR, **steroid/tiroid/retinoid reseptörü süperfamilyasının** bir alt–familyasına aittir; bu alt–familyada projesteron ve androjen reseptörleri (PR ve AR) de bulunur. Bu alt–familyadaki, sayılan steroid hormon reseptör proteinlerinin, DNA'ya bağlanan bölgesindeki amino asid ardışımları yaklaşık %90 oranında, hormon bağlayan C–uçlarındaki ardışımları ise %50'den biraz fazla bir oranda homologdurlar. Hormonla bağlanmamış serbest GR ve MR, belirli ısı–şoku proteinleri (heat shock proteins, HSP70 ve HSP90) ve immünofilinlerle bağlı olup mineralokortikoidlere ve glukokortikoidlere karşı yüksek afiniteli durumdadır. Reseptör, hormon molekülü ile bağlanınca, ısı–şoku proteinleri ve immünofilinler ayrılır ve reseptör proteini aktive edilerek dimer haline geçer ve sitoplazmadan nukleusa taşınır. Orada, GR, kendine özgül genlerin düzenleyici bölgelerindeki **glukokortikoid yanıt elemanına (glucocorticoid response element, GRE)** bağlanır. Aktive edilmiş steroid reseptör proteinlerinin kendileri ile ilgili genlerle etkileşmelerine 76. Konuda ayrıntılı olarak

değinilmiştir (bkz. Şekil 76.10).

Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler, hedef hücrelerde fizyolojik önemi olan enzimleri ve diğer proteinleri kodlayan **genlerin transkripsiyonunu genellikle artırırlar.** Ancak glukokortikoidler az sayıdaki protein türlerini (prolaktin ve glikoprotein hormonların alfa alt–birimleri ve POMK ve ondan oluşan ACTH gibi) kodlayan genleri inhibe (represe) ederler. Bu **kural dışı inhibitör etkinin**: (i) inhibitör proteinlerin (lipokortin 1 gibi) sentezinin artırılması veya (ii) glukokortikoid reseptörünün negatif GRE'ye (susturucuya, "silencer") bağlanması ya da (iii) diğer bir transkripsiyonel düzenleyici faktörün kendi yanıt elemanına bağlanmasının inhibe edilmesi suretiyle meydana geldiği ileri sürülmüştür. İnflamasyon ve immün reaksiyon gibi olaylarda mediyatör rolü oynayan sitokin niteliğindeki proteinleri kodlayan genler de glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. Glukokortikoid reseptörü sentez edemeyen **GR geni silinmiş** (GR–knockout) fareler yapılmış ve bunların çoğunun syanozlu doğduğu ve akciğer atelektazisi nedeniyle doğumdan birkaç saat sonra öldüğü gözlemlenmiştir. **Mineralokortikoidlerin MR reseptörleri** üzerinden genler ile etkileşmesi de GR reseptörü için yukarıda açıklananlara benzer şekilde olur; ancak MR'lerin etkileştiği genlerde **mineralokortikoid yanıt elemanları** bulunur.

Glukokortikoidlerin etkisi ile ilişkili düzenleyici faktör adayları olarak **Fos ve Jun familyasına** ait transkripsiyonel düzenleyici proteinler gösterilmiştir. Bu familyanın üyesi olan **aktivatör protein–1 (AP–1),** immün ve inflamatuvar reaksiyonlara aracılık eden bir dizi sitokin'in ve inflamatuvar artritlerde eklem harabiyeti yapan yıkıcı **kolajenaz ve stromelizin enzimlerinin** genlerinin transkripsiyonunu indükler. Bazı genlerde, glukokortikoid ile aktive edilmiş durumdaki glukokortikoid reseptörü; AP–1 proteinini bağlayarak, onun genleri aktive etmek için genin düzenleyici bölgesine bağlanmasını engeller. Diğer bazı genlerde ise, GRE (glukokortikoid yanıt elemanı) ve AP–1 bağlanma yerlerinin genin düzenleyici bölgesinde yanyana olması nedeniyle, glukortikoid – GR kompleksinin GRE'ye bağlanması olayı, AP–1'in körükleyici bölgeye (bkz. 76. Konu) bağlanmasını "sterik engelleme (hindrance)" ile, olanaksız kılar.

Kortikosteroid hormonların veya ilaçların reseptörlerini aktive etmesinden sonra gen transkripsiyonunun modülasyonuna bağlı olarak hücre düzeyinde gelişen etkiler **genomik etkiler**'dir. Bu tür etkiler, transkripsiyonla mRNA yapılması ve onun ribozomlarda çevirisi gibi basamaklardan geçmeyi gerektirdiğinden **genellikle en az birkaç saatlik, bazen de en az 15–30 dakikalık gecikmeden sonra** başlar.

Kortikosteroidlerin ve diğer steroidlerin hedef hücrelerde **çok çabuk** (saniyeler veya dakikalar içinde) **başlayan non–genomik etkiler** yaptıkları da bulunmuştur. Bunlar, hücre membranındaki $GABA_A$, glisin ve NMDA reseptörleri gibi iyon kanalı–reseptör kompleksleri üzerindeki yüksek afiniteli bağlanma yerlerine bağlanmak veya G–proteini ile kenetli membran reseptörlerini etkilemek suretiyle oluşturulur. Adıgeçen reseptör molekülleri üzerinde glukokortikoid bağlanma yerlerinin varlığını gösteren deneysel kanıtlar elde edilmiştir.

I. Glukokortikoidler

Farmakokinetik özellikleri

Yeni sentetik steroidler ağızdan alındıklarında mide–barsak kanalından genellikle tam olarak absorbe edilirler. Maksimum kan düzeylerine, alındıktan 2–8 saat sonra ulaşırlar. Plazmada **eliminasyon yarılanma ömürleri** genellikle 90–180 dakika arasındadır. Ağız yolundan genellikle günde iki kez alınırlar. Günlük dozun üçte ikisinin sabahleyin ve kalanının öğleden sonra veya akşam verilmesi tavsiye edilir. Bu tavsiyenin iki nedeni vardır; birincisi sabah erken saatlerde ACTH salgılanma hızının yüksek olması ve bu nedenle ACTH salgılanmasındaki istenmiyen azalmanın boyutlarının daha düşük olmasıdır, ikincisi plazma glukokortikoid düzeyinde güniçi ritmi taklid eden bir plazma düzeyi profili oluşturulmak istenilmesi ile ilgilidir. Günlük doz sabahleyin bir kezde de verilebilir. Gün aşırı uygulamada iki günlük doz, gün aşırı sabahleyin bir kezde verilir.

Sentetik kortikosteroidler doğal kortikosteroidler gibi ve onlara benzer yollardan karaciğerde metabolizma edilirler. Birçoğunun metabolizmasında (deksametazon, prednizon, prednizolon ve türevleri gibi) CYP3A4 enzimi rol oynar. Karaciğer hastalıkları bu organda önemli ölçüde zedelenme yapmışsa, glukokortikoidlerin eliminasyon yarılanma ömrü belirgin şekilde uzar. Metabolitler ve değişmeden kalan genellikle ufak miktardaki ilaç, böbreklerden itrah edilir. **Kortizon** karaciğerde hidrokortizona (kortizola) indirgenir; bu dönüşümün yarılanma ömrü 30 dakika kadardır. Aynı şekilde **prednizon,** prednizolon'a indirgenir ve böylece etkinlik kazanır; bu dönüşüm daha da hızlı bir biçimde olur. Rifampisin, fenobarbital ve fenitoin gibi karaciğerde CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla birlikte kullanılırlarsa, inaktivasyon hızları artar ve etkinlikleri azalır. Buna karşılık, eritromisin türevi bir makrolid antibiyotik olan troleandomisin ve diğer bazı ilaçlar glukokortikoidlerin ve özellikle metilprednizolon'un yıkımını inhibe eder.

Sentetik glukokortikoidler, doğal kortikosteroidler gibi plazmada büyük ölçüde (%95) transkortine (KBG'ye) bağlanırlar; bunun kortikosteroidlere karşı afinitesi fazla, fakat plazmadaki miktarı ve bağlama kapasitesi kısıtlıdır. Yüksek dozda ilaç veriliğinde transkortin doyurulur ve serbest fraksiyonun oranı artar. Ayrıca albüminlere de bağlanırlar; bunun oranı genellikle yüksek değildir ve ilaca göre fazla değişir. En fazla bağlananlardan biri olan hidrokortizon, albümine yaklaşık %80 oranında bağlanır. Plazmada albümin düzeyi düşük olan hastalar, glukokortikoid ilaçlara, normal kimselere oranla daha duyarlıdırlar. Transkortin konsantrasyonu, estrojenler tarafından artılır; bu nedenle gebelerde, oral kontraseptif alanlarda veya estrojenlerle tedavi edilenlerde düzeyi yüksektir. Bu durumda, serbest glukokortikoid konsantrasyonu pek yükselmeden, total konsantrasyon artar.

Fizyolojik ve farmakolojik etkileri

Kortizol ve onun farmakoloji yönünden benzeri olan sentetik glukokortikoidler, aşağıda belirtilen çeşitli etki türlerini meydana getirirler. Bu etkiler genellikle "permisif" özelliktedir. Şu anlamda ki sözkonusu hormon ve ilaçlar kendi başına bir etki başlatmaktan ziyade, diğer hormonların çeşitli yapılarda başlatmış oldukları etkinlikleri artırırlar, bunların daha fazla meydana gelmesini sağlarlar. Bazı yerlerde ise bu etkinlikleri inhibe ederler.

Glukoz metabolizması: Glukokortikoidler, **insüline zıt yönde etki** yaparlar. **Karaciğerde glukoneojenezi** artırırlar; bu olay, olasılıkla, (i) glukoneojenezde rol oynayan fosfoenolpiruvat karboksilaz, fruktoz–1,6–difosfataz ve glukoz–6–fosfatazı ve ayrıca, amino asidleri piruvata dönüştüren transaminazları indüklemelerine, (ii) hücrelerde protein sentezini inhibe etmelerine ve (iii) proteolizi artırmaları sonucu, glukoz substratı olan amino asidleri artırmalarına bağlıdır. Glukokortikoidler, yağ dokusu hücrelerine, fibroblastlara ve timositlere **glukoz alımını (uptake'ini) azaltırlar.** Glukoneojenezin artması ve glukoz ütilizasyonunun azalması, **gliseminin yükselmesi**ne neden olur. Ayrıca, (olasılıkla glikojen sentazı indükliyerek) karaciğerde **glikojen üretimini ve depolanmasını** ve daha hafif derecede olmak üzere çizgili kaslarda da glikojen üretimini **artırırlar;** bu olaylar için ortamda insülin bulunması gerekir. Adrenal korteks yetmezliği olan hastalarda veya iki taraflı adrenalektomi yapılmış hayvanlarda, glukoz metabolizması ancak, yeterli miktarda sürekli besin alınmak koşuluyla sürdürülebilir, fakat açken glisemi normal düzeyde sürdürülemez ve hipoglisemi gelişir. Bu durumlarda, ayrıca, karaciğer ve çizgili kaslardaki glikojen depoları azaltılmıştır; insüline duyarlık artmış ve insülin'in yaptığı hipoglisemiden çıkma zorlaşmıştır. Adrenal korteks hiperplazisinde ise bu durumun tersi geçerlidir; hiperglisemi ve insüline direnç gelişir.

Protein metabolizması: Glukokortikoidler karaciğer hariç, diğer dokularda protein sentezini inhibe ederler **(antianabolik etki);** çizgili kaslar ve bağ dokusu başta olmak üzere çeşitli yerlerde proteolizi artırarak protein yıkımını artırırlar **(katabolik etki).** Çizgili kaslara ve diğer dokuların hücrelerine (karaciğer hariç) **amino asid alımını azaltırlar;** antianabolik etkilerinde ve plazmada amino asid düzeyini yükseltmelerinde bu olay rol oynar. Böylece dokulardan karaciğere, amino asidlerin transferinin ve **karaciğer hücrelerine girişinin artırılması,** onların karaciğerde deamine edilerek bir yandan glukoza dönüşmelerini ve glikojen yapımını, öte yandan **üre ve amonyak oluşumu**nu fazlalaştırarak idrarla azot kaybını artırır, **azot bilançosunu negatifleştirir. Öte yandan hepatositlerde protein sentezini artırır.**

Kortizol yetersizliği karaciğer dışındaki dokularda protein sentezinde belirgin bir artmaya neden olmaz; fakat **fazlalığı** veya uzun süre kortikosteroid ilaç verilmesi, kaslarda progresif nitelikte bir protein kaybı, zayıflık ve atrofi yapar. Aşırı glukokortikoid etkinlik, protein kaybı nedeniyle **ciltte inceleme ve kemik matriksinde azalma** yapar. Yüksek dozda uzun süre verilirlerse büyüme hormonu salgılanmasını inhibe ederler ve **çocuklarda büyümeyi durdururlar.**

Yağ metabolizması: Glukokortikoidler, yağ hücresine glukoz girişini, yukarıda belirtildiği gibi, azaltırlar; lipolitik hormonların yaptığı **lipolizi fasilite ederler.** İnsülinin antilipolitik etkisini antagonize ederler ve yüksek dozda verildiklerinde lipolizi hızlandırırlar. Adipositlerden serbest yağ asidi ve gliserol çıkışını artırırlar.

Glukokortikoidler, aşırı salgılanmaları veya ilaç olarak yüksek dozda verilmeleri durumlarında insülin düzeyini yükseltmeleri ve iştahı artırmaları nedeniyle **lipojenik etki** de yaparlar. Lipolitik ve lipojenik etkiler sonucu **yağın vücutta dağılımı** değişir ve Cushing sendromu ve benzeri durumlarda yağ enseye ve supraklaviküler bölgeye birikir (buffalo hörgücü). Aynı şekilde yüzde ciltaltı yağ dokusu artar (aydede yüzü). Yağın gövdeye birikmesine de neden olurlar. Buna karşılık ekstremitelerde ciltaltı yağ dokusunu ve kasları eritirler.

Antiinflamatuvar etki: Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut iltihap olayını ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler. İltihap olayı **hangi etkene** (infeksiyon, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradiyasyon, ısı, immünolojik sataşma gibi) **bağlı olursa olsun inhibe edilir.** İltihabın ortak makroskopik özelliklerini oluşturan belirtiler (yerleşmiş latince deyimlerle tumor, rubor, kalor, dolor, functio laesa yani sırasıyla şişme, ödem, kızarma, lokal sıcaklık, ağrı ve fonksiyon bozulması) bu ilaçlar tarafından ortadan kaldırılır. **İltihabın erken histolojik belirtileri olan olayları** (kapiler dilatasyonu, damar çeperine fibrin çökmesi, serodiapedez ve lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve **geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları** (fibrozis, kapilerlerin proliferasyonu, kolajen birikmesi ve nihayet nedbeleşme gibi) **inhibe ederler.** Ancak hastalığın altında yatan ve iltihap reaksiyonunu tetikleyen primer olayı etkilemezler. Antijen–antikor birleşmesi sonucu veya antijen tarafından duyarlı lenfositlerin aktive edilmesi sonucu başlatılan **alerjik iltihap** olayı da, aşağıda belirtildiği gibi, glukokortikoidler tarafından inhibe edilir.

İnfeksiyon etkenlerinin neden olduğu bazı iltihap türlerinde, etkenin dokuda bloke edilmesini sağlayan iltihap dokusu bir savunma mekanizması oluşturur (örneğin tüberküloz lezyonlarında olduğu gibi). Bu durumda iltihabın kaldırılması istenmez. Bazı cilt veya göz lezyonlarında olduğu gibi, antibiyotik veya diğer uygun bir kemoterapötik ile birlikte kullanılmak suretiyle glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerinin dokularda hapsedilmiş infeksiyon odağından yayılmaya yol açması ve bunun zararlı olabilecek sonuçları önlenebilir. İltihabın primer nedeninin belli olmadığı **çeşitli romatizmal hastalıklarda** (romatoid artrit gibi) iltihap yararlı bir savunma mekanizması değil, görünüşe göre zararlı olan ve fonksiyonu kısıtlayan bir mekanizmadır. Glukokortikoidler, özellikle, iltihabın, yararlı bir savunma mekanizmasından ziyade **zararlı bir engel oluşturduğu durumlarda** ilaç olarak tercih edilirler. Kronik iltihap olayı üzerinde akut iltihap olayı üzerinde olduğun-

dan daha etkilidirler. Bu durumlarda **suprafizyolojik dozda verilmeleri gerekir.** Yerine koyma tedavisi için kullanılan **ufak dozlarda antiinflamatuvar etkinlikleri belirgin değildir.**

Öte yandan iltihaba bağlı temel belirtiler, klinikte altta yatan patolojik proçesin tanısı ve seyrinin izlenmesi bakımından önemli göstergelerdir. Glukokortikoid ilaç tedavisinin **iltihabı palyatif bir şekilde maske etmesi ve hekimin tanı ve izleme olanağını azaltması,** sözkonusu tedavinin olumsuz bir yanlarından bir diğeridir.

Antiinflamatuvar etki mekanizmaları: Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerinin mekanizmasını açıklamaya yönelik **başlıca bulgular** aşağıda belirtilmiştir.

(i) Akut iltihap oluşmasında nötrofil lökositlerin, diğer monositlerin ve makrofajların, iltihap alanında salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi altında oraya migrasyonu önemli rol oynar. İltihap olayı sırasında aktive edilen nötrofil lökositler ve diğer hücrelerin kandan dokuya geçmesi için önce, **postkapiler venüllerin çeperine yapışmaları** gerekir. Bunun için, **lökosit yüzeyindeki bağlayıcı integrin moleküllerinin** ve endotel hücre yüzeyindeki **endotelyal lökosit adezyon molekülü–1 (ELAM–1) ve intraselüler adezyon molekülü–1 (İCAM–1)**'in sayısının artırılması (upregulation'u) gerekir. Glukokortikoid ilaçlar, adı geçen moleküllerin sentezini inhibe ederler. Ayrıca, aktive edilmiş monositler ve makrofajlar tarafından salgılanan ve kemotaktik ve vazoaktif nitelikteki etkileri nedeniyle bu hücrelerin damar dışına migrasyonunu artıran **araşidonik asid metabolitlerinin** (prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler, bkz. 89. Konu) **oluşumunu aşağıda açıklanan etkileri ile azaltırlar.** Bütün bu etkiler sonucu iltihap hücrelerinin damar dışına migrasyonunu engellerler. İltihap olayına eşlik eden **akut faz reaktantlarının** (proteinlerinin) makrofajlar, monositler ve endotel hücreleri tarafından **sentezini**, komplemanın üçüncü komponenti dahil, **inhibe ederler.** İltihap yapıcı interlökinler (İL–1, İL–2, İL–3, İL–6), interferon –gama, granulosit makrofaj–koloni stimüle edici faktör (GM–CSF) ve aşağıda etkileri belirtilen tümör nekroz faktörü–α (TNF–α) gibi **sitokinlerin sentezini** ve salıverilmesini de inhibe ederler.

(ii) Gecikmiş alerji ve buna bağlı iltihap durumunda, duyarlı kılınmış lenfositlerin iltihap alanında antijenle karşılaşmaları sonucu bir lenkofin türü olan **makrofaj migrasyon inhibitörü faktör (MİF)** salgılamaları, iltihap oluşmasında önemli rol oynar. Şöyle ki, MİF makrofajların iltihap bölgesinde hareketini inhibe ederek onların giderek artan bir şekilde toplanmalarına neden olur. Glukokortikoidler, MİF salgılanmasını bozmazlar, fakat onun **makrofajları etkilemesini** engellerler ve böylece onların, iltihap alanında birikmesini önlerler.

(iii) Önemli bir iltihap mediyatörü olan ve nötrofil ve eozinofil lökositler, monositler, trombositler ve diğer hücreler tarafından salıverilen **trombosit aktive edici faktör (platelet–activating factor, PAF)**'ın (bkz. 89. Konu) hem sentez ve salıverilmesini, hem de efektör hücreler üzerindeki etkisini inhibe ederler. PAF sentezinin inhibisyonunun **lipokortin 1 aracılığı ile** olduğu sanılmaktadır.

(iv) İltihap alanında, iltihap hücreleri fibrin ve diğer proteinleri yok ederek lökositlerin iltihap alanına girmelerini kolaylaştırır. Glukokortikoidler; nötrofiller tarafından doku plazminojeni aktivatörü salgılanmasını inhibe edip **fibrinolizi azaltırlar.**

(v) Glukokortikoidlerin iltihap hücrelerinde **lizozom membranını stabilize etmelerinin** antiinflamatuvar etkilerine katkıda bulunduğu ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. **Lizozomlar,** proteolitik enzimlerin depolandığı hücre organelleridir. İltihap oluşumunda, bunların parçalanmalarının ve içlerindeki hidrolitik enzimlerin hücre içine ve çevresine yayılmasının katkısı vardır. Bu olayların önlenmesi iltihabın giderilmesine yardım eder.

(vi) Gram–negatif bakteri infeksiyonlarında parçalanan bakterilerin çeperinden salıverilen **endotoksin (LPS, lipopolisakkarid),** monositler, makrofajlar ve damar endoteli hücreleri tarafından **tümör nekroz faktörü–α)** (TNF–α) ve İL–1 üretimini artırır. **TNF–α** ise; damar endotel hücrelerinde, monosit ve makrofajlarda **interlökin–1 (İL–1)** üretimini daha da artırır. Gerek TNF–α ve gerekse İL–1 proinflamatuvar (iltihabı körükleyen) maddeleridir. İL–1 prostaglandin ve lökotrien sentezini, NO sentezini, kolajenaz sentezini, karaciğerde akut faz proteini sentezini, fibroblast ve B lenfositi proliferasyonunu stimüle eder. Glukokortikoid ilaçlar adı geçen hücrelerde **TNF–α ve İL–1 genlerinin ekspresyonunu** (dolayısıyla bu maddelerin yapımını) **güçlü bir şekilde inhibe ederler.** Ancak bunun için glukokortikoidin hücrelere, endotoksinden önce girmesi gerekir. Gama–interferon da TNF–α biyosentezini artırır ve glukokortikoidler **interferon–gama üretimini inhibe ederler.** Bakteriyel infeksiyonlarda antiinflamatuvar olarak, glukokortikoidler; ancak özel durumlarda kullanılırlar ve erken verilmeleri gerekir. Makrofajlarda ve damar düz kaslarında bulunan ve bakteriyel endotoksin (lipopolisakkarid) tarafından indüklenerek iltihap olayına katkı yapan **indüklenebilir nitrik oksid sentaz (iNOS)**'un indüklenmesini inhibe ederler ve sitotoksik miktarda NO salgılanmasını önlerler.

(vii) Glukokortikoidler bazofil lökositlerin ve plazmositlerin tip I alerjik reaksiyon sırasında **alerjen sataşması** sonucu histamin, lökotrien C4 ve kalikrein salıvermelerini inhibe ederler.

(viii) İltihabın geç döneminde çeşitli büyüme faktörlerinin **fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkilerini** ve bu hücrelerin proliferasyonunu önlerler. Böylece iltihap yerinin onarımını ve yara nedbeleşmesini geciktirirler. Fibroblastların araşidonik asid metabolitleri sentez etmelerini ve salıvermelerini inhibe ederler.

Araşidonik asid metabolitlerinin (eikozanoidler'in) iltihap olayındaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkilerine 70. Konuda değinilmiştir. Glukokortikoidlerin eikozanoid sentezindeki etki yerleri membran fosfolipidlerinden araşidonik asid oluşması basamağıdır; bu basamağı katalize eden **fosfolipaz A_2 (FLA_2) nın ekspresyonunu azaltırlar ve enzimini inhibe ederler.** Böylece araşidonik asid üretimini azaltarak bütün eikozanoidlerin (prostaglandinlerin, prostasiklinin, tromboksanların ve lökotrienlerin ve bunların ara ürünlerinin) oluşumunu azaltırlar. Adıge-

çen enzimin inhibisyonu indirekt bir şekilde olur. Şöyle ki glukokortikoidler intakt hücrelerde bu enzimi inhibe eden **makrokortin (lipokortin 1)** adlı yaklaşık 15 kDa molekül ağırlığında bir proteinin sentezini indüklerler. Yukarıda sayılan eikozanoidlerin hepsi iltihap olayının çeşitli komponentlerinin oluşmasında değişik derecede olmak üzere rol oynarlar. **Lökotrienler** ve diğer lipoksijenaz ürünleri güçlü kemotaktik etki yaparlar, bronkokonstriksiyon oluştururlar ve PGE_2 ve bradikinin'in kapiler permeabiliteyi artırıcı (lokal ödem yapıcı) etkisini potansiyalize ederler. Diğer bir antiinflamatuvar ilaç grubu olan aspirin ve benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), araşidonik asid üzerine etki yapan **siklooksijenaz-2 (COX-2)** enziminin etkisini inhibe ederek sadece prostaglandinlerin ve tromboksanların oluşmasını azaltırlar, lipoksijenaz enzimlerinin katkısıyla sentez edilen lökotrienlerin sentezini azaltmazlar. Glukokortikoidlerin NSAİİ'lere göre **daha güçlü antiinflamatuvar etkinlik** göstermeleri ve ayrıca bronşiyal astmayı düzeltmeleri, ilave olarak lökotrienlerin ve diğer lipoksijenaz ürünlerinin oluşmasını azaltmalarına ve eikozanoidler dışında kalan diğer mekanizmaları da etkilemelerine bağlıdır. Glukokortikoidler COX-2 enziminin ekspresyonunu azaltırlar ve siklooksijenaz ürünü proinflamatuvar prostanoidlerin üretimini PLA_2 ve COX-2 düzeylerinde yani iki noktada ve güçlü şekilde bloke ederler. Ancak glukokokorkortikoidlerin lipoksijenaz enzimi üzerinde doğrudan etkisi yoktur. Ancak FLA_2'nın etkinliğini azaltmaları sonucu araşidonik asid üretimini azaltmaları, ondan oluşan lipoksijenaz ürünlerinin üretimini kısıtlar.

İmmünosüpresif (immün baskılayıcı) etki: Glukokortikoidler suprafizyolojik dozlarda, immün sistemin efektör hücreleri arasında **çok sayıda sitokinler tarafından sağlanan iletişimi;** otokrin, parakrin (deyimlerin anlamı için bkz. 8. Konunun başlangıç kısmı) ve endokrin nitelikte etkinlikler gösteren bu faktörlerin üretimini ve/veya onların etkilerini inhibe etmek suretiyle bozarlar. Glukokortikoidlerin immünosupresif etkileri, monositlerin, makrofajların ve endotel hücrelerinin immün sataşma sonucu aktive edilmelerinin ve sitokin salgılamalarının inhibisyonu esasına dayandığından bu etkilerinin mekanizması antiinflamatuvar etkilerinin mekanizmasına benzer.

Antijen sataşmasına bağlı antikor yanıtını **(hümoral immün yanıtı** yani İgE, İgG ve İgM oluşumunu), yüksek dozlar hariç **bozmazlar.** Öte yandan antijen sataşmasına bağlı olan ve esas olarak T lenfositlerin rol oynadığı **hücresel immün yanıtı baskılarlar.** Örneğin tüberkülin'e duyarlı bir kişide veya deney hayvanlarında tüberkülin'in cilt-içi injeksiyonuna bağlı yanıtı inhibe ederler. Kanda dolaşan lenfositlerin sayısını azaltırlar; T lenfosit sayısındaki azalma, B lenfosit sayısındakinden daha az olur. Hücresel immün yanıt üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle **otoimmün hastalıkların tedavisinde ve organ transplantasyonu yapılanlarda** transplantın reddini önlemek için başlangıçta yüksek dozda kullanılırlar (bkz. 37. Konu).

İmmünosüpresif etkileri, **immün yanıtla ilgili olayların** (bkz. 12. Konu III. Kısım) **aşağıdaki şekilde inhibe veya bloke edilmesine bağlıdır.** (i) Antijenin sataştığı makrofajların aktivasyonunu ve onların İL-1 ve TNF-α sentezlemesini ve salıvermesini inhibe ederler. Başka hücrelerin salgıladığı MİF'in makrofajları etkilemesini önlerler. (ii) İL-1'in, T lenfositleri aktive etmesini kısmen önlerler. Bu aktivasyon olayı, **İL-1'in varlığı** yanında, ayrıca, T lenfosit yüzündeki **özel reseptörlerin;** antijen işleyen makrofajın membranı üzerinde yerleşmiş olan ve majör histokompatibilite antijeni (MHA) ile kombine edilmiş şekilde sunulan **işlenmiş antijen** ile temasını gerektirir. (iii) Aktive edilen T hücrelerde **İL-2 sentez ve salgılanmasını** azaltarak, glukokortikoidler bu hücrelerin klonal proliferasyonunu ve onların bir kısmının **sitotoksik (killer) hücrelere** dönüştürülmesini inhibe ederler. Aynı şekilde, İL-2'nin B hücreleri aktive etmesini engellerler. Aktive edilen T lenfositlerde **interferon-gama** sentezine dokunmazlar; ama onun makrofajları aktive edici etkisini önlerler, fakat bu maddenin B lenfositler üzerindeki stimülan etkisine dokunmazlar. Aktive edilen T hücrelerin **İL-4, İL-5 ve İL-6** salgılayarak yaptığı; B hücrelerin, antikor üretici olan plazma hücrelerine (plasmositlere) dönüşmesi olayına dokunmazlar. T hücrelerin, salgıladıkları İL-3 aracılığı ile kemik iliğindeki hematopoietik kök hücreleri (stem cells) stimüle etmesine de glukokortikoidler dokunmazlar. Bu nedenle hipoplastik veya aplastik anemi tedavisinde yüksek dozda kullanılabilirler. İL-2'nin T hücreler üzerindeki otokrin stimülan etkisini azaltırlar.

Glukokortikoid hormon ile immün sistem arasındaki **etkileşmenin iki yönlü olduğu** yani iltihap etkeni sitokinlerin sözkonusu hormon tarafından etkilenmeleri yanında, sitokinlerin de onun salgılanmasını hipotalamus-hipofiz-adrenal, eksenini stimüle ederek aşağıda açıklandığı gibi artıkdıkları anlaşılmıştır. Şöyle ki iltihap olayları sırasında makrofajlardan, monositlerden ve endotelden salgılanan başta İL-1 olmak üzere, İL-2, İL-6 ve TNF-α gibi sitokinler hipotalamus nöronlarını, hipofiz kortikotrop hücrelerini ve adrenal korteksin glukokortikoid sentez eden hücrelerini stimüle ederek, sırasıyla CRH, ACTH ve kortizol sentez ve salgılanmasını artırırlar. Böylece **iltihaba bağlı stres reaksiyonu**nu tetiklerler; bu reaksiyonun, ağır iltihabi durumlarda **yaşamı tehdit eden belirtilerin kontrol altında tutulmasına** ve ölümcül sonuçlara yol açmasının önlenmesine katkısı vardır.

Hematopoieik sistem: Kemik iliğinde **hemoglobin, alyuvar, polimorfonükleer lökosit ve trombosit üretimini artırırlar** ve onların kandaki düzeylerini yükseltirler. Polimorfonükleer lökositlerin düzeyinin yükselmesinde, onların kemik iliğinde üretimlerinin ve oradan salıverilmelerinin artırılması yanında, vasküler kompartmandan çıkışlarının azaltılması ve kandaki yarılanma ömürlerinin uzatılması rol oynar. Öte yandan glukokortikoidler **kanda eozinofil ve bazofil lökositlerin, monositlerin ve lenfositlerin sayısını azaltırlar.** Bu etki insanda adı geçen hücrelerin üretiminin azaltılmasına değil, kandan dokulara geçişinin artırılmasına (redistribüsyona) bağlıdır; kortizolun bu etkisi i.v. verilişinden sonra 4-6 saat içinde belirginleşir ve 24 saatte geçer. Glukokortikoidlerin insanda, **lenfoblastik lösemi dışında lenfolitik** (lenf düğümleri, dalak ve diğer lenfoid yapıları küçültücü) **etkileri yoktur.** Rodentlerde ise belirgin lenfolitik etki yaparlar. Adrenal korteks yet-

mezliğinde **nötropeni, lenfositoz, monositoz** ve **eozinofili** gelişir; adrenal korteksin hiperaktivite durumunda ise bunların tersi olur.

SSS: Glukokortikoidler santral sinir sistemi üzerinde genellikle **hafif eksitatör etki** yaparlar. Öfori, iştah artması, uykusuzluk, huzursuzluk ve motor etkinlikte artma oluştururlar. Öfori oluşmasında hastalık belirtilerinin ve hastalanmış olma duygusunun ortadan kalkması rol oynayabilir. Psikoz öyküsü olan hastalarda psikozun aktivasyonuna neden olabilirler. Az sayıda hastada, yüksek dozda verildiklerinde depresyon yapabildikleri bildirilmiştir. Beyinde konvülsiyon eşiği glukokortikoidler tarafından düşürülür ve mineralokortikoidler tarafından yükseltilir. Glukokortikoidler **epilepsi hastalarında** nöbetleri sıklaştırılabilirler.

Adrenal korteks yetmezliğinde beyinin eksitabilitesi azalır; bu durum, nöronlarda hücre–içi/hücre–dışı Na^+ ve K^+ oranlarının bozulmasına bağlıdır ve mineralokortikoidlerle düzelir. Adrenal korteksin gerek yetmezliği ve gerekse aşırı fonksiyonu halinde insanda EEG bozulur. Her iki durumda da normal alfa ritmine göre daha yavaş bir elektriksel etkinlik ortaya çıkar. Yetmezlik halinde de beyinde konvülsiyon eşiği düşer; konvülsiyon meydana gelmesi kolaylaşır.

SSS'deki nöronların, bazı bölgelerde (hipokampus ve hipotalamus gibi), mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerinden zengin olduğu bulunmuştur. Buna dayanarak yapılan incelemeler kortikosteroid hormonların ve ilaçların **çabuk gelişen genomik-olmayan etkileri** ile beyindeki sinapsların modülasyonuna katkıda bulunduklarını ortaya koymuştur. Elektrofizyolojik incelemelerde, **kortikosteroidlerin bazılarının** (projesterondan türeyen **allopregnanolon** ve deoksikortikosterondan türeyen 5α–tetrahidrodeoksikortikosteron yani **5α–THDOK** gibi maddelerin), **$GABA_A$ reseptörlerinde**ki kendilerine özgü yüksek afiniteli bağlanma yerlerine bağlanarak inhibitör GABAerjik aşırımı güçlendirdikleri bulunmuştur; bu iki madde anksiyolitik ve antiepileptik etki yaparlar. Pregnonolon sülfat ise GABAerjik klorür akımını inhibe eder. 20α–dihidrokortizol ve α–kortol gibi kortikosteroidler ve projesteron, **glisin$_A$ reseptörü** (bkz. 54. Konu). üzerinde, glisinin etkisini artırırlar. Ayrıca, G–proteini ile kenetlenmiş ve GABA ile ilişkili–olmayan diğer **membranal steroid bağlanma yerlerini** etkilemek suretiyle kortizolun, prolaktin salıverilmesini inhibe ettiği ve kortikosteron'un deney hayvanlarında üreme davranışlarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etkiler de genomik-olmayan nitelikte, çabuk ortaya çıkan etkilerdir. Hipokampusta, kalsiyuma bağımlı yavaş "afterhyperpolarization"un kortikosteroidler tarafından artırıldığı bulunmuştur; inhibitör nitelikteki bu olay, adrenalektomiden sonra azalır.

1980'lerde beyinde belirli steroid hormon öncüllerinin (prekürsörlerinin) ve metabolitlerinin nöronlar ve glia hücreleri tarafından sentez edildiği (pregnanolon ve ondan türeyen pregnanolon sülfat ve allopregnanolon gibi) saptanmıştır. Ayrıca, diğer bazı endojen steroidlerin (dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat gibi) beyinde plazmadaki konsantrasyonlarına göre çok daha yüksek konsantrasyonda ve gonadlar ya da adrenal korteksindeki sentez hızlarından bağımsız bir şekilde biriktikleri bulunmuştur. Bunlara **nörosteroidler** denilir. Nörosteroidlerin sadece bir kısmı kortikosteroid niteliğindedir, diğerleri seks steroidleri ile ilişkilidir (bkz. 54. Konu).

Böbrekler: Glukokortikoidlerden bazıları, mineralokortikoidler kadar değilse bile, insanda toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek Na+ ve onunla birlikte su reabsorpsiyonunu artırırlar; ayrıca aynı yerde K^+ ve H^+ kaybını artırırlar (bkz. 48. Konu). **Ödem ve hipokalemik alkaloz** yaparlar. Bazı memeli türlerinde distal tübül hücreleri de aldosteron reseptörü içerirler.

Kortizol **serbest su klerensinin ve vücuttaki su dengesinin düzenlenmesi**nde de rol oynar. Kortizol yetersizliğinde glomerüler filtrasyon hızı düşer ve antidiüretik hormon salgılanması artar; böylece böbreklerin su atma kapasitesi düşer ve hemodilüsyon gelişir. Kortizol bu durumu tersine çevirir. **Kalsiyum itrahını** artırırlar. Ürik asid itrahını kolaylaştırırlar. Bazı hiperkalsemi türlerinin tedavisinde kullanılabilirler (bkz. 80. Konu).

Kardiyovasküler etkiler: Primer aldosteronizm gibi plazma aldosteron düzeyinin arttığı ya da Cushing sendromu gibi, bu hormonla birlikte, zayıf mineralokortikoid etkisi olan kortizol düzeyinin arttığı durumlarda **hipertansiyon** gelişir. Bu olay böbrekler üzerindeki yukarıda belirtilen su ve tuz tutucu etkiye bağlıdır. Mineralokortikoid etkinliği çok zayıf olan veya hiç bulunmayan yeni sentetik glukokortikoidlerle, uzun süren tedavi sırasında genellikle hipertansiyon oluşmaz.

Glukokortikoidler damar düz kaslarının ve myokardın, **adrenerjik sinir stimülasyonuna verdiği yanıtı** ve damarların adrenalin ve anjiotensin gibi vazokonstriktör hormonlara verdiği yanıtı artırırlar. Bu nedenle kalp debisini ve damar tonusunu artırabilirler. Cilde lokal uygulandıklarında orada vazokonstriksiyon yaparlar. Glukokortikoidlerin adı geçen etkenlerin vazokonstriktör etkilerini artırmalarının mekanizması aydınlatılmamıştır; damar çeperinde prostasiklin sentezini azaltmalarının rol oynadığı ileri sürülmüştür. Adrenalin ve benzeri sempatomimetik ilaçların vazokonstriktör etkinliğinin artırılmasında bu ilaçların "uptake$_2$" ile (bkz. 70. Konu) tutulmalarının azaltılması da rol oynayabilir. **Endotoksin şokunda gelişen damar bozukluklarını** (özellikle ufak venlerde oluşan ve akciğer ile karaciğer gibi önemli organlarda kan akışını engelleyen spastik oklüzyonu) ortadan kaldırırlar. Bu, endotoksin şokunun tedavisinde yararlı bir etkidir. Glukokortikoidler yüksek dozlarda, **mineralokortikoid etkilerinden bağımsız** bir şekilde bazen hipertansiyon yapabilirler; bunun mekanizması tam olarak belli değildir. Adrenal korteks yetmezliği bulunan kimseler strese maruz kaldıkları takdirde, **dolaşım şoku** meydana gelebilir ve bu şok, birlikte glukokortikoid verilmediği takdirde, vazopresör ilaçlara refrakterdir.

Beyin ödemini ortadan kaldırabilirler. Bu patolojik durumun, beyin kapilerlerinin endotel hücreleri arasındaki sıkı kavşak yerlerinin, açılması sonucu doku içine plazma suyunun kaçmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Glukokor-

tikoidler, kabul edildiğine göre, endotel hücrelerinin aralarının açılmasını önlerler. Kan-beyin engelini de sıkılaştırırlar; engelin ilaç veya toksik maddelere geçirgenliğini azaltırlar.

Kemikler ve kalsiyum metabolizması: Glukokortikoid hormonların kalsiyum homeostazına fizyolojik koşullarda bir katkılarının olup olmadığı belli değildir. Ancak aşırı salgılanma halinde veya dozları artırıldığında kemikler ve kalsiyum metabolizması üzerinde olumsuz etki gösterirler. **D vitamini antagonisti** etkinlikleri vardır. **Kalsiyumun** barsaktan **absorpsiyonunu azaltırlar,** böbreklerden itrahını ise artırırlar. Bu iki etki sonucu, **PTH salgılanmasında** sekonder artma yaparlar. Böbreklerde fosfatların tübüler reabsorpsiyonunu azaltırlar. Kalsiyüri yanında fosfatüri de yaparlar. Serum fosfat düzeyini düşürürler.

Kemiklerde testosteron ve estradiol'un anabolik etkisini inhibe ederler ve **protein matriksinin sentezini** bozarlar ve direkt etkileri ile **osteoblastik etkinliği** azaltırlar. **Osteoklastik etkinliği** ise gerek direkt etkileriyle ve gerekse PTH salıverilmesini artırmaları nedeniyle artırırlar. Bu olaylar sonucu, barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azaltılması, kemik oluşumunun azalması ve kemik rezorpsiyonunun artması **osteopeni (osteoporoz)**'a yol açar. Yaşlı hastalarda ve postmenopozal kadınlar gibi osteoporoz eğilimi fazla olan hastalarda uzun süren glukokortikoid ilaç tedavisi sırasında osteoporoz gelişmesi olasılığı fazladır. Osteoporoz **özellikle kostalarda ve vertebralarda** olur; spontan kosta kırığı ve omurgada spontan kompresyon kırığı gelişebilir. Osteoporoz yönünden hastaların izlenmesi için uzun süren tedavi sırasında periyodik olarak **kemik dansitometrisi yapılması** veya en azından göğüs filmi çekilmesi tavsiye edilir. Ayrıca uzun süren kortikosteroid tedavisi yapılan hastalarda bifosfonatlar ve alternatif ilaçlarla osteoporoz profilaksisi yapılmalıdır (bkz. 80. Konu).

Çizgili kaslar: Fizyolojik konsantrasyonlarda glukokortikoidler kasların çalışma kapasitelerinin normal düzeyde sürdürülmesi için gereklidirler. Yüksek dozda ve uzun süren glukokortikoid tedavisi protein metabolizması üzerindeki olumsuz etkisi sonucu **çizgili kaslarda erime** yapar, hastada halsizlik ve çabuk yorulma gibi lokomotor bozukluklar gelişir. Aynı durum Cushing sendromunda da görülür. Primer aldosteronizm, hipokalemi oluşması nedeniyle aynı şikayetlere yol açar. Ancak **myastenia gravis**'te, mevcut kasılma güçsüzlüğü antikolinesteraz ilaçlarla düzeltilmedi ise onlarla birlikte verilen kortikosteroid ilaçlar güçsüzlüğü düzeltebilirler.

İlginç olarak adrenal korteks yetmezliği olan hastalar da halsizlik ve çabuk yorulmadan yakınırlar. Bunda, hipotansiyon ve kalp debisinin azalması nedeniyle doku perfüzyonunun yeterli olmaması rol oynar; kas hücresinde elektrolit dengesinin ve glukoz metabolizmasının bozulmasının da katkısı vardır.

Strese karşı koruma: Stres yaratan durumlarda ACTH ve ona paralel olarak kortizol salgılanması stresin derecesi ile orantılı bir şekilde artar. Aşırı stres hallerinde veya kısmi adrenal korteks yetmezliğinde olduğu gibi hasta stres karşısında yeterli derecede kortizol salgılayamazsa belirgin hipoglisemi ve hipotansiyon gelişir ve bu durum yaşamı tehdit eder; ölüme neden olabilir. Bu belirtiler glukokortikoid ilaçlarla düzeltilir.

Büyümenin inhibisyonu: Düşük dozlar hariç, glukokortikoidlerin çocuklarda ve ergenlerde uzun süre kullanılması epifizeal kıkırdağın metabolizmasını bozarak büyümeyi yavaşlatır. **Günaşırı uygulama** büyüme üzerindeki inhibitör etkiyi hafifletir. Romatoid artritli çocuklarda her gün verilen 0.6 mg/kg prednizolon büyümeyi baskıladığı halde, aynı ilacın gün aşırı verilen yüksek dozu (2 mg/kg) büyümeyi azaltmamıştır. Astma tedavisinde çocuklara lokal (inhalasyonla) uygulanan glukokortikoidlerin günlük 400–600 mikrogramlık dozu büyümeyi bozmaz. Çocuklarda glukokortikoid kullanılırken **büyümenin izlenmesi** bu arada çocuğun boyunun periyodik olarak ölçülmesi gerekir.

ACTH salgılanmasının baskılanması ve korteks atrofisi: Glukokortikoid ilaçlar, tıpkı doğal hormon olan kortizol gibi ön hipofizdeki kortikotrop hücreleri inhibe ederek oradan ACTH salgılanmasını azaltırlar. Baskılanma derecesi kullanılan **dozla doğru orantılıdır.** Uzun süren tedavi sonucu ACTH salgılanmasının devamlı baskılanması, adrenal korteksin atrofisine neden olur. Atrofi, zona fasciculata/reticularis tabakalarında olur; aldosteron salgılayan z. glomerulosa'da olmaz. Uzun süredir kortikosteroid tedavisi görenlerde bu tedavi devam ederken araya giren ciddi bir hastalık gelişmesi veya travmaya veya genel anesteziye, orta veya büyük cerrahi girişime ya da genel anestezi altında küçük cerrahi girişime maruz kalma gibi vücudu **belirgin stres altına sokan bir durum** ortaya çıktığında ilacın idame dozu bu olaylar sırasında ve ardından bir süre daha artırılmalıdır. Bu yapılmazsa akut adrenal korteks yetmezliği belirtileri tetiklenir. İlaç uzun süre (örneğin 3 hafta veya daha uzun) yüksek dozda (örneğin günde 40 mg prednizolon veya eşdeğeri) kullanılıp kesilmesi öngörülüyorsa kesme birden yapılmamalı doz basamaklı olarak azaltılarak ilaç kesilmelidir; kortikosteroid tedavinin kesilme yöntemine ileride klinik farmakoloji ile ilgili bölümde değinilmiştir.

Kesildikten sonra, kullanılma süresi ve doz ile orantılı bir süre içinde adrenal korteks atrofisi giderek azalsa da tam düzelmediği için yukarıda belirtilen stres yaratan durumlarla karşılasılırsa mutlaka glukokortikoid uygulanmasına başlanılmalı ve bir süre devam edilmelidir. **Ayrıca** stresin akut döneminde **ilave olarak** hidrokortizon (örneğin ameliyatın başlangıcında ve ardından 2-3 gün günde 25-50 mg hidrokortizon süksinat i.v. injeksiyonla) verilmelidir; küçük ameliyattan önce tek doz ilave hidrokortizon verilir.

Glukokortikoidlerin, glukokortikoid etki gücü, **adrenal korteksi baskılayıcı etki gücüne** paralel değildir; örneğin deksametazon birinci etki bakımından kortizoldan 30 kez güçlü olduğu halde ikinci etki yönünden ondan 80–100 kez daha güçlüdür. Ayrıca eşit etkin tek dozlarının yaptığı **akut baskılamanın süresi** bakımından da fark

gösterirler. Betametazon ve deksametazon en uzun baskılama yapan glukokortikoidlerdir; tek dozlarının yaptığı baskılama yaklaşık 3 gün sürer. Hidrokortizon, prednizolon ve metilprednizon için bu süre 1.25–1.5 gün kadardır; bunlar en kısa baskılama yapan steroidlerdir.

ACTH salgılanmasındaki **inhibisyonu minimum düzeyde tutmak için** başlıca **üç önleme** başvurmak gerekir. (i) Oral glukokortikoidler her gün verilmemeli, **günaşırı iki günlük doz bir kezde** verilmelidir. (ii) İlacın dozu tedavi için yeterli olan **en düşük düzeyde tutulmalı,** doz gereksiz yere yükseltilmemelidir. (iii) İlaç hipofizden ACTH salgısının en fazla stimüle edildiği **sabah vakti verilmelidir.**

Diğer bir önemli nokta uzun süreli tedavi sırasında ve ilaç kesildikten sonraki aylar sırasında hasta infeksiyona maruz kaldığında infeksiyonun ağır seyretmesi, septisemi yapabilmesi ve öldürücü olabilmesidir. Böyle bir durumda infeksiyona karşı etkili antimikrobik tedavi varsa, enerjik bir şekilde yapılmalıdır. Ayrıca daha önce hasta, infeksiyonu geçirip bağışıklık kazanmış değilse ve su çiçeği veya kızamık olgusu gibi etrafta bulunma olasılığı yüksek hastalarla temas etmişse, uygun özgül immünoglobülinlerle pasif bağışıklık hemen uygulanmalıdır.

Diğer endokrin bezler: Glukokortikoidler gonadları etkilerler. Ön hipofizin GnRH'ye duyarlılığını düşürerek gonadotropinlerin salgılanmasını azaltırlar; bu nedenle erkeklerde plazma testosteron düzeyini düşürürler ve kadınlarda ovulasyonu inhibe edebilirler ve **amenoreye neden olabilirler.** Yüksek dozlarda, ön hipofizin TRH'ye duyarlılığını ve tiroidin TSH'ye duyarlılığını azaltabilirler. T4'ün T3'e dönüşümünü azaltırlar. Tiroid bağlayıcı globulin düzeyini düşürürler. Ancak bu değişmelere karşın tiroidde bir fonksiyon bozukluğuna neden olmazlar.

Diğer etkiler: Glukokortikoidler yüksek dozda, bağ dokusundan **kolajen kaybını** artırırlar ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Bu nedenle ciltte incelmeye, cildin kolayca zedelenmesine, ciltte stria oluşmasına ve yara onarımının (nedbeleşmesinin) gecikmesine neden olurlar. **Göz-içi basınç,** kortizol tarafından artırılır ve bu nedenle kortizol düzeyinin güniçi ritmine uyan bir şekilde değişme gösterir. Açık–açılı glokom olgularında yüksek doz glukokortikoid intraoküler basıncı artırır. Bazı kimseler, genetik predispozisyon nedeniyle glukokortikoidlerin göziçi basıncını artırıcı etkisine daha duyarlıdırlar (bkz. 13. Konu). Gözdeki diğer etkileri s. 1308'de belirtilmiştir.

GLUKOKORTİKOİD İLAÇ TÜRLERİ

Her ne kadar bu kitapta yanlış anlamaya neden olmamak için kortikosteroid deyimi mineralokortikoid ve glukokortikoidleri kapsayan geniş bir anlamda kullanılmış ise de tıpta glukokortikoidler için kortikosteroid deyimi sıklıkla kullanılmaktadır.

Hidrokortizon ve kortizon

Hidrokortizon (kortizol): İnsanda doğal glukokortikoidlerin en önemlisidir. İlaç olarak kullanılan diğer bütün glukokortikoidler gibi, bitkisel streoidlerden sentez suretiyle hazırlanır.

Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir; ağızdan alındığında etkisi 12–14 saat kadar sürer. Plazmadaki yarılanma ömrü 70–90 dakika kadardır. İntramüsküler injeksiyon yerinden daha yavaş absorbe edilir ve etkisi daha uzun sürer. Ciltten de absorbe edilir; özellikle sıyrık veya yara varsa absorpsiyon hızı fazladır. Tablet şeklinde oral yoldan kullanılır. Krem, losyon, merhem, kulak damlası, burun damlası ve göz damlası şeklinde lokal uygulamaya özgü preparatları da vardır.

Hidrokortizon asetat: Hidrokortizonun, C–21'deki hidroksil grubundan asetik asidle esterlenmiş şeklidir. 112 mg'ı 100 mg hidrokortizonla eşdeğerdir. Suda çözünmez. Sudaki steril süspansiyonu, eklem içine injeksiyon veya doku içine infiltrasyon suretiyle uygulanır. Lokal uygulamaya özgü preparatları da vardır (krem, pomad, losyon, göz pomadı, göz damlası, kulak damlası gibi). Cilt ve mukozalardan hidrokortizona göre daha az absorbe edilir; lokal etkisi daha uzun sürer.

Hidrokortizon hidrojen süksinat (veya hemisüksinat): Suda çözünen bir esterdir. Sudaki steril solüsyonu i.v. injeksiyon veya infüzyon suretiyle kullanılır.

Kortizon asetat: Kortizon karaciğerde hızlı bir şekilde hidrokortizona dönüşmek suretiyle glukokortikoid etkinlik kazanır. Bu nedenle lokal olarak uygulandığında etkisizdir; bu şekilde kullanılmaz. Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. Sudaki steril süspansiyonu i.m. yoldan injekte edilir; injeksiyon yerinden absorpsiyonu yavaş olduğu için etki uzun (24 saatten fazla) sürer. Oral alındığında etki süresi 6–8 saattir. Oral yoldan etkisi, absorpsiyonun daha hızlı olması nedeniyle, hidrokortizona göre daha çabuk başlar ve bu yoldan uygulamada ona tercih edilir.

Sentetik glukokortikoidler

Hidrokortizon ve kortizon gibi doğal glukokortikoidler, glukokortikoid (antiinflamatuvar) etkileri yanında belirgin mineralokortikoid etki gösterirler. **Yerine koyma (replasman) tedavisi dışında** kalan indikasyonlarda bu son özellik önemli bir sakınca oluşturur. Bu nedenle mineralokortikoid etkinliği çok düşük veya hemen hemen hiç olan yeni glukokortikoidler sentez edilmiştir. Çeşitli kortikosteroid ilaçların glukokortikoid ve mineralokortikoid etkinlikleri hidrokortizonunki birim (1) olarak kabul edilmek suretiyle Tablo 78.2'de karşılaştırmalı bir şekilde ve optimal günlük dozları ile birlikte gösterilmiştir.

Sentetik glukokortikoidlerin ana bileşik olan hidrokortizondan **yapıca önemli farkları şunlardır:** (i) Bazıları 6α– ve/veya 9α– pozisyonunda fluor ya da klor içerirler. (ii) Bazıları 16α– ve 16β–pozisyonunda metil grubu içerirler. (iii) Çoğu C–1 ve C–2 arasında doymamış bağ içerirler; böylece A halkasında iki tane doymamış bağları vardır. Bütün bu değişiklikler, mineralokortikoid etkinliğinin azalmasına ve glukokortikoid etkinliğin artmasına neden olur. Bazılarının C–17 veya C–21 numaralı karbonlar üzerindeki hidroksil gruplarının uygun organik asidlerle esterleştirilmesi suretiyle uzun etki süreli türevleri yapılmıştır

TABLO 78.2

Çeşitli kortikosteroidlerin antiinflamatuvar ve sodyum tutucu güçlerinin karşılaştırılması ve optimal günlük dozları (hidrokortizon'un etki gücü 1 olarak kabul edilmiştir).

Kortikosteroid	Antiinflamatuvar etki gücü	Sodyum tutucu etki gücü	Günlük optimal doz (mg)
Hidrokortizon (kortizol)	1	1	50—100
Kortizon asetat	0.7	0.7	50—100
Prednizon	4	0.7	10—20
Prednizolon	4	0.7	10—20
Metilprednizolon	5	0.5	10—20
Triamsinolon	3	~ 0	5—20
Deksametazon	30	2	0.75—3
Parametazon	6	~ 0	4—6
Betametazon	20	0.5	0.6—3
Dezoksikortikosteron (DOK) asetat	0	20	1—3
Aldosteron	0.1	400	—
Fludrokortizon	10	400	0.1—0.2

(asetat, butilasetat ve valerat türevleri gibi). Ayrıca suda çözünürlüğü fazla olan fosfat ve süksinat esterleri yapılmıştır; bunların steril solüsyonları i.v. veya i.m. yoldan injekte edilirler. Pivalat ve asetonid türevleri ciltten ana bileşiğe göre daha yavaş absorbe edilip daha uzun lokal etki yaptıklarından cilt ve mukozalara lokal olarak uygulanan preparatların içine tercihen konulurlar. Asetonid türevleri, C–16 ve C–17'deki iki hidroksil grubunun asetonun keto grubu ile reaksiyonu sonucu oluşurlar. Bütün ester bileşikleri vücutta hidrolizle ana bileşiğe dönüşürler ve böylece etkinlik kazanırlar.

Lokal olarak kullanılan preparatların bazıları, glukokortikoid ilaç ile birlikte neomisin, polimiksin B sülfat, halojenli oksikinolinler (örneğin Vioform vb). gibi antibakteriyel ilaç içeren kombine preparatlardır.

Prednizon: Kimyaca Δ_1–kortizon (delta–1–kortizon) dur. Karaciğerde prednizolon'a dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır. Tablet şeklinde ağızdan kullanılır. Lokal uygulandığında etkisi yoktur. Prednizon asetat türevi de vardır ve sadece ağızdan kullanılır.

Prednizolon: Kimyaca Δ_1– hidrokortizon'dur. Tablet şeklinde ağızdan kullanılır. Genellikle %0.25 veya 0.5 oranında ilaç içeren lokal uygulamaya özgü krem, pomad ve losyon şeklinde preparatları da vardır.

Prednizolon asetat: Ağız yolundan kullanılır. Sudaki steril süspansiyonu i.m. veya eklem içine injekte edilebilir.

Prednizolon butilasetat ve prednizolon pivalat: Sudaki steril suspansiyonları eklem içine injekte edilmek veya yumuşak dokular içine infiltrasyon yapılmak suretiyle lokal kullanılır.

Prednizolon sodyum fosfat: Suda fazla çözünen bir prednizolon esteridir. Steril sulu çözeltisi i.v. veya i.m. injeksiyon suretiyle uygulanır. Kas içindeki injeksiyon yerinden hızlı bir şekilde absorbe edilir. Eklem içine injeksiyon veya yumuşak doku içine infiltrasyon suretiyle lokal etki elde etmek amacıyla kullanılabilir.Cilt losyonları, kulak veya göz damlası şeklinde cilt, göz veya dış kulak yolu üzerine lokal uygulanabilir.

Prednizolon sodyum hemisüksinat: Suda ana bileşiğe oranla daha fazla çözünür. Steril sulu solüsyonu i.v. injeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanır.

Metilprednizolon asetat: Suda çözünmeyen uzun etki süreli bir metilprednizolon esteridir. Sudaki steril süspansiyonu i.m. veya eklem içine injeksiyon suretiyle uygulanır.

Metilprednizolon sodyum süksinat: Suda görece fazla çözünen bir metilprednizolon esteridir. Sudaki steril solüsyonu i.m. veya i.v. injeksiyon ya da i.v. infüzyon suretiyle uygulanır.

Triamsinolon: Kimyaca 9 α–fluoro–16 α– hidroksiprednizolon'dur. Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Plazmadaki yarılanma ömrü 5 saat kadardır. Tablet şeklinde ağız yolundan kullanılır.

Triamsinolon asetonid: Ağız yolundan kullanılmaz. Genellikle %0.025–0.1 oranında ilaç içeren krem, losyon, pomad veya aerosol şeklinde lokal kullanılır. Sudaki steril süspansiyonu i.m. veya eklem içine injeksiyon suretiyle uygulanır. Aerosolü, bronşiyal astmada kullanılır.

Triamsinolon diasetat: Bundan önceki türeve oranla daha uzun etki oluşturan bir triamsinolon türevidir. Ağızdan veya i.m. injeksiyon ya da lokal uygulama suretiyle kullanılır.

Deksametazon: Kimyaca 9α–fluoro–16α–metilprednizolon'dur. Ağız yoluyla tablet şeklinde kullanılır. Plazmadaki yarılanma ömrü üç saat kadardır. Plazma proteinlerine en az bağlanan bir glukokortikoiddir. Sistemik olarak kullanıldığında su ve tuz tetansiyonu riski yani mineralokortikosteroid etkinliği en düşük olan kortikosteroidlerden biridir.

Deksametazon sodyum fosfat: Suda görece fazla çözünen bir deksametazon esteridir. Sudaki steril solüsyonu

i.v. veya i.m. injeksiyon suretiyle uygulanır. Ayrıca pomad, göz damlası veya göz pomadı şeklinde lokal uygulanan %0.05–0.1 ilaç içeren preparatları vardır.

Betametazon: Kimyaca 9α–fluoro–16β–metilprednizolon'dur; yapısı bakımından deksametazonun stereoizomeridir. Ağız yolundan tablet şeklinde kullanılır. Genellikle % 0.2 oranında ilaç içeren krem şeklinde lokal uygulanabilir. Sistemik olarak kullanıldığında su ve tuz tetansiyonu riski yani mineralokortikosteroid etkinliği en düşük olan kortikosteroidlerden biridir.

Betametazon asetat: Uzun etki süreli bir betametazon türevidir. Sudaki steril süspansiyonu, etkisi daha çabuk başlayan betametazon sodyum fosfat solüsyonu ile eşit miktarda karıştırılmak suretiyle i.m. veya eklem ya da yumuşak doku içine injekte edilir.

Betametazon sodyum fosfat: Suda görece fazla çözünür. Steril çözeltisi i.m. veya i.v. injeksiyon suretiyle uygulanır. Yüzde 0.1'lik solüsyonu göz, kulak ve burun damlası şeklinde kullanılır.

Betametazon valerat: % 0.05–0.1 oranında ilaç içeren losyon, krem, pomad, süpozituvar veya rektal krem şeklinde lokal uygulanarak kullanılır. Ağız yolundan da alınabilir.

Mometazon furoat: MolÂkülünde 2 klor içeren çok lipofilik bir glukokortikoiddir; suda nerdeyse hiç çözünmez. Psöriazis ve diğer cilt lezyonlarında %0.1'lik krem, merhem ve losyon şeklinde günde bir kez lokal uygulanır. Ayrıca astmada aerosol şekli inhalasyon yapılarak kullanılır.

Fludrokortizon asetat: Kimyaca 9 α–fluorohidrokortizon asetattır. Güçlü antiinflamatuvar etkisi yanında, aynı şekilde **güçlü mineralokortikoid etkinlik** göstermesiyle bu gruptaki diğer ilaçlardan ayrılır. Diğer yeni glukokortikoidlerden farklı olarak, DOK gibi, adrenal korteks yetmezliğinde yerine koyma tedavisi için de kullanılabilir. bu amaçla ağız yolundan tablet şeklinde uygulanır.

Beklometazon dipropionat: Betametazonun fluor yerine aynı pozisyonda klor içeren türevinin 17–dipropionat esteridir. Lokal uygulanmak suretiyle pomad, krem ve losyon şeklinde kullanılır. Ayrıca inhalasyonla uygulanan aerosol şekli vardır ve bronşiyal astma tedavisinde kullanılır (bkz. 52. Konu). Nazal sprey şeklinde alerjik rinit tedavisinde de kullanılır.

Budesonid: Sadece lokal olarak uygulanmak suretiyle bronşiyal astma, dermatolojik lezyonlar, rinit ve benzeri durumlarda kullanılır. Karaciğerde ileri derecede ilk–geçiş eliminasyonuna uğradığından, lokal uygulanma yerinden absorbe edilse bile sistemik yan tesir yapma potansiyeli düşüktür. Astma tedavi ve profilaksisi için ölçülü aerosol şeklinde kullanılan dozlarına 52. Konuda değinilmiştir (günlük doz 1.6 mg'ı geçmemelidir). Burun spreyi şeklinde her bir burun deliğine 50 mikrogram dozunda günde 2 kez püskürtülür; alerjik rinit belirtileri kontrol altına alındıktan sonra dozu, etkin minimum düzeye indirilir.

Flutikazon propionat: Androstan 17β–karbotiol türevidir. Lokal kullanılmaya özgü glukokortikoidler içinde oral biyoyararlanımı en düşük olanıdır (%1'den az, budesonidinki %11 ve flunisolidinki %20). Diğer mukoza yüzeylerinden ve ciltten de en az absorbe edilir. Bu nedenle lokal uygulandığında adrenal baskılama riski çok düşüktür. Astmada (bkz. 52. Konu) hastalığın şiddetine göre profilaktik olarak aerosolü günde 2 kez 100–250 mikrogram inhale edilir. Alerjik rinit olgularında aerosolu günde bir kez 200 mikrogram intranazal püskürtülür. Dermatozlarda lokal uygulanır. İnhalasyonla günde 400 mikrogram veya daha fazla, uzun süre uygulandığında adrenal korteks atrofisi yapma riski vardır.

Flunisolid: Sadece burun spreyi şekli vardır; alerjik rinitin tedavisi için her bir burun deliğine 50–100 mikrogram dozunda günde 2–3 kez püskürtülür; sonra düşük dozda idame tedavisine geçilir.

Klobetazon butirat ve klobetazol propionat : Psöriazis ve diğer cilt lezyonlarında %0.05'lik krem ve merhem şeklinde lokal kullanılırlar. Aralarında güç farkı olduğuna (bkz. s.1242) dikkat edilmelidir. İlki orta güçlü, ikincisi çok güçlüdür.

Flumetazon pivalat, flusinolon asetonid, diflukortolon valerat, prednikarbat ve halometazon monohidrik: Krem, losyon, pomad ve kulak damlası şeklinde sadece lokal uygulanırlar.

ADRENAL KORTEKS ATROFİSİ OLUŞMASI ve İLAÇ KESİLMESİ SORUNU

Daha önce değinildiği gibi, uzun süren glukokortikoid tedavisi sırasında ACTH salgısı azaldığı ve adrenal kortekste atrofi oluştuğu için **tedavi** birden kesilirse, yukarıda açıklanan akut adrenal korteks yetmezliği belirtileri (hipotansiyon, hipoglisemi, halsizlik, bulantı ve kusma, kas ve eklem ağrıları, ağır olgularda dolaşım kolapsı ve şok gibi) ortaya çıkabilir. Atrofi fazla değilse bu belirtiler spontan olarak belirmeyebilirler; fakat infeksiyon, travma, genel anestezi ve cerrahi girişim gibi **stres durumlarında** glukokortikoidlere gereksinme arttığı için akut yetmezlik belirtileri o zaman ortaya çıkabilir. Bu stres hallerinde hastanın **stres etkenine reaksiyon yeteneği ve uyumu** azaldığından mortalite artar.

İlaç kesilmesi belirtileri arasına bazen, ilaç kullanmayı gerektirmiş olan hastalığın geri dönmesine bağlı belirtiler de katılır.

Sözkonusu belirtilerin ortaya çıkmasını engellemek için, **uzun süren (örneğin 3 hafta veya daha fazla)** sistemik glukokortikoid tedavisinden sonra ilaç **hiçbir zaman birden kesilmemelidir;** ilacın günlük dozu giderek, basamaklı bir şekilde ve her bir basamakta 3–7 gün kalınmak üzere uzunca bir süre boyunca azaltılmalıdır. Kesme süresinin uzunluğu ve basamaklar arasındaki azaltma miktarı, esas olarak hipofiz–hipotalamus ekseninin kesmeye başlamadan önceki **baskılanmış olma derecesi**ne ve **hastalığın azaltılmış doza verdiği yanıta** bağlıdır; bu parametrelerden ilki (baskılanmış olma derecesi), kesmeye başlamadan önce erişilmiş bulunan günlük dozun yüksekliği ve tedavinin süresi ile orantılıdır.

Prednizon ile yapılan tedavide, "replasman doz düzeyi"ne (yani 10 mg/gün düzeyine) inene kadar günlük doz görece hızlı (haftada %25 oranında azaltma gibi) azaltılabilir; sonra haftada 1 mg'lık azaltmalarla ilaç kesilir. Birkaç günlük tedavi yapılmışsa, doz yüksek olsa bile, ilaç birden kesilebilir veya 1 haftalık bir süre içinde giderek kesilir. Tedavi sırasında uzun etki süreli bir ilaç kullanılmışsa (deksametazon gibi) kesmenin başlangıcında onun eşdeğeri miktarda kısa veya orta etki süreli bir ilaca (prednizon veya hidrokortizon gibi) geçilmesi tavsiye edilir. Bunun nedeni, uzun etki süreli ilacın adrenal bezde yaptığı baskılamanın daha geç ortadan kalkmasıdır. Kesme bittikten sonra adrenal korteksin **normal fonksiyon düzeyine dönmesi bir yıl veya daha uzun bir zaman alabilir.** Bu sürenin ortalarına doğru plazma ACTH ve kortizol düzeyi normal gözükse bile, korteksin stres yapıcı durumlarda salgılamayı artırma kapasitesi henüz yeterli düzeye çıkmamıştır.

Belirgin derecede baskılama meydana gelmiş hastada, hastanın genel anestezinin ve cerrahi girişimin yaratacağı strese dayancının azalması nedeniyle anestezi ve cerrahi girişimden önce parenteral hidrokortizon ile yerine koyma tedavisine başlanılır. Cerrahi girişimden önceki 3 ay içinde günde 10 mg veya daha fazla prednizolon veya eşdeğeri ilaç almış olan hastalarda genel anestezi altındaki küçük, orta ve büyük cerrahi girişim için uygulanacak hidrokortizon dozlamı için Kayaalp (2005)'e bakılabilir.

İlaca bağlı Addison hastalığı: Yukarıda belirtildiği gibi suprafizyolojik dozda uzun süren glukokortikoid tedavisi, ilaç birden kesilirse Addison hastalığına benzeyen adrenokortikal yetmezlik tablosu oluşturur. Ayrıca Cushing sendromu tedavisinde kullanılan enzim inhibitörleri olan aminoglutetimid, metirapon, mitotan ve yüksek dozda verilen ketokonazol adrenokortikal yetmezlik yapar; bu nedenle bu ilaçları alanlarda hidrokortizon ile replasman gerekebilir. Heparin ve oral antikoagülanla tedavi sırasında adrenal korteks içine kanama sonucu Waterhouse–Frederichsen sendromu şeklinde akut yetmezlik oluşabilir. Karaciğerde enzim indüksiyonu yaparak kortizol yıkımını hızlandıran rifampin ve benzeri ilaçlar, daha önceden kısmi yetmezlik olanlarda tam bir adrenokortikal yetmezliğe yol açabilir.

Glukokortikoidlerin Klinik Farmakolojisi

Glukokortikoidler başta antiinflamatuvar, immünosüpresif ve antialerjik etkileri olmak üzere çeşitli temel etkileri nedeniyle sık kullanılan ilaçlardır. Kullanıldıkları hastalıklarda güçlü terapotik etkinlik gösterirler. Bu nedenle kısa zamanda hastasında yüz güldürücü sonuç almak isteyen bazı hekimler tarafından kolayca kötüye kullanılabilirler; fakat yan tesirleri fazla ve ciddi nitelikte olan ilaçlardır. İlaçların genellikle iki kenarı keskin bir kılıç olduğu söylenir; bu söylemi glukokortikoidler için iki kenarı çok keskin kılıç olarak değiştirmek hatalı olmaz.

Kulanılış yerleri, (i) yerine koyma tedavisi (replasman) şeklinde kullanıldıkları adrenal fonksiyon bozuklukları ve (ii) adrenal veya başka bir endokrin bozukluk sözkonusu olmayan durumlar diye **iki ana gruba ayrılır.** Ayrıca hipotalamus–hipofiz–adrenal korteks ekseninin bozukluklarında **tanı aracı** olarak da kullanılırlar.

Gün aşırı uygulama: Kronik hastalıkların çoğunun tedavisi için, **başlangıçta** patolojik proçesi kontrol altına alana kadar glukokortikoid ilaç **günlük verilir;** sonra ilacın gün aşırı verilmesi terapötik etkinliğin sürdürülmesi için genellikle yeterli olur. Bunun için prednizolon gibi orta etki süreli ilaçlar tercih edilir ve **iki günlük doz, gün aşırı sabah saat 7–8 arası bir kezde verilir.** Gün aşırı uygulamanın **amacı** hipotalamik–hipofizeal ekseni kronik tedavi sırasında mümkün olduğu kadar az baskılamak ve iyatrojenik Cushing sendromu belirtilerini önlemek veya minimum düzeyde tutmaktır. Gün aşırı tedavinin, çocuklarda rutin günlük tedavi sırasında oluşan büyüme hızı azalmasını ve erişkinlerde oluşan osteoporozu önemli ölçüde önlediği saptanmıştır. Bazı **ağır hastalık hallerinde** gün aşırı uygulama, idame için yetersiz kalabilir ve günlük uygulamaya devam etmek gerekir.

1. Adrenal fonksiyon bozukluklarında kullanılışları (replasman tedavisi)

Adrenal korteksin **primer, sekonder veya tersiyer yetmezliği** durumlarında yerine koyma tedavisi yapılır ve glukokortikoid/mineralokortikoid etkinlik dengesi uygun olan **hidrokortizon ve kortizon** tercih edilir; **duruma göre onların yerine prednizolon ve prednizon kullanılabilir.** Plazma glukokortikoid hormon düzeyinde fizyolojik güniçi ritmi taklit etmek üzere günlük dozun 2/3'ü sabahleyin ve 1/3'ü öğleden sonra veya akşam verilir. Su ve tuz dengesindeki bozukluk; glukokortikoid tedavisi ve günlük tuz alımını artırmakla **düzelmiyorsa** tedaviye mineralokortikoid ilaç (oral fludrokortizon asetat veya i.m. dezoksikortikosteron asetat ya da pivalat) eklenir; özellikle, kronik yetmezliği olan bazı hastalarda gerekli olabilir. Her iki mineralokortikoid ilaç da Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Fiziksel stres durumu ortaya çıktığında, günlük doz, stresin derecesi ile orantılı bir şekilde artılır ve stresin devam ettiği sürece artırılmış doza devam edilir. Stres durumu geçtiğinde doz giderek azaltılarak olağan doza dönülür; böylece yüksek dozla, gereğinden uzun tedavinin iyatrojenik Cushing sendromu oluşturması önlenir. Mineralokortikoid ilaç veriliyorsa onun dozu da artırılır ve bunu yaparken hiponatremi oluşmaması için günlük sodyum alımı da artırılır. **Büyük cerrahi girişim yapılacak hastalarda,** ameliyattan önce anestezi indüksiyonu sırasında başlayarak glukokortikoid dozunun yaklaşık beş keze kadar artırılması gerekir.

Konjenital adrenal hiperplazi sendromlarında da hidrokortizon ve kortizon kullanılır ve doz mümkün olduğu kadar fizyolojik sınırlarda tutulur; bu sendromlarda glukokortikoid ilaç, yerine koyma için değil ACTH salgılanmasının **baskılanması amacıyla** kullanılır.

Primer adrenal korteks yetmezliği (Addison hastalığı): Sodyum ve su kaybı, potasyum retansiyonu, hipoglisemi, hipotansiyon, halsizlik, adinami ve hiperpigmentasyonun eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Hiperpigmentas-

yon, hipofiz üzerinde kortizolun baskısının kalkması sonucu aşırı miktarda salgılanan ACTH tarafından cilt hücrelerinde melanosit stimüle edici hormon (MSH) reseptörlerinin aktive edilmesine bağlıdır. Bu hastalıkta tedavi yapılmadığı takdirde **stres yapıcı faktörler,** kolayca akut korteks yetmezliği, şok ve nihayet ölüme neden olurlar.

Tedavisi için **hidrokortizonun tek başına kullanılması** olguların çoğunda yeterli olur. Gerekiyorsa mineralokortikoid bir ilaç (DOK veya fludrokortizon gibi) ilave olarak verilir. Hidrokortizon yerine, mineralokortikoid etkinliği azaltılmış olan **yeni sentetik glukokortikoidler kullanılmamalıdır.**

Hidrokortizon bu hastalıkta ağızdan günde 20–30 mg dozunda verilir; stres hallerinde dozu artırılır. **Akut yetmezlik (Addison krizi)** halinde hidrokortizon başlangıçta 100 mg i.v. 6 saatte bir verilir. Belirtiler genellikle 24 saatlik uygulama ile kontrol altına alınır ve sonra doz yarıya indirilebilir. Ağır hastalarda ve sepsis varsa, başlangıç dozu yukardaki değerin üstüne çıkartılır. Günlük doz günde 60 mg veya daha düşükse hidrokortizonla birlikte bir mineralokortikoid (fludrokortizon gibi) verilebilir. Belirtilen günlük dozlar iki veya üç kezde verilir. Hidrokortizon yerine doz %20 artırılarak **kortizon asetat** da kullanılabilir. Sıvı retansiyonunu artırmamak için konjestif kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği bulunan olgularda hidrokortizon yerine i.v. prednizolon veya prednizon kullanılabilir.

Konjenital adrenal hiperplazi sendromları (karma adrenal korteks yetmezliği ve adrenal hiperplazisi): Adrenal korteksindeki endokrin hücrelerin bazı türlerinde hipofonksiyon hali, diğer bazı türlerinde ise hiperfonksiyon hali bulunur. Halen bilinen **6 farklı konjenital adrenal korteks hiperplazisi türü** vardır. Bunlar kortizol ve/veya aldosteron sentezindeki basamaklardan birini katalize eden spesifik bir enzimin genetik bozukluk nedeniyle eksikliğine bağlıdırlar. Bu enzimlerden bazıları, adrenal korteksinden başka, **gonadlarda da bulunurlar** ve seks hormonu sentezinde **rol oynarlar;** bu nedenle ve adrenal korteksten fazla miktarda DHEA salgılanması nedeniyle gonadların endokrin fonksiyonu da bozulmuştur. Sözkonusu konjenital sendromlarda aşağıdaki 6 eksiklik durumundan biri bulunur: (i) 21–Hidroksilaz (kolesterol desmolaz) eksikliği. (ii) 3β– hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği. (iii) 17α– Hidroksilaz eksikliği, (iv) 21–Hidroksilaz eksikliği (v) 11β– Hidroksilaz eksikliği. (vi) 18–Hidroksilaz eksikliği. Bu sendromların tedavisi için **sentezi durmuş olan hormonu yerine koymaya** yönelik uygulama yapılır.

Bunlardan en sık görüleni **21–hidroksilaz eksikliği dir.** Konjenital adrenal hiperplazi sendromlarının yaklaşık %95'ini teşkil eder. **C–21'in hidroksillenmesi,** gerek glukokortikoid hormonların ve gerekse mineralokortikoid hormonların biyosentezinde bulunan bir basamaktır. Sözkonusu enzimin eksikliğinde DHEA hariç bütün korteks hormonlarının sentezi azalmıştır. Bunun sonucu, feedback inhibisyondan kurtulmuş olan **ACTH salgısı çok artar.** Bu artma kortizol salgısını çoğaltamaz, fakat **adrenal korteksinde hiperplazi yapar** ve sentezi için yukarıdaki anılan enzimi gerektirmeyen **androjenlerin korteksten salgılanmasını** aşırı derece artırır. Böylece **konjenital adrenojenital sendrom** oluşur. Dişi cinste doğuştan itibaren ortaya çıkan erkekleşme belirtileri görülür ve bazen bu kız bebekler nüfusa erkek diye kaydettirilir; bunlarda klitoris penise benzer derece büyümüştür; penil uretra, ve labia füzyonu nedeniyle "skrotum" vardır. Enzim yetmezliği hafifse sendrom, kızlar erişkin döneme geldiklerinde aşırı kıllanma ve menstrüasyon bozukluğu ile kendini belli eder. Erkek çocuklarda ise virilizasyon 2, hatta 10 yaşa kadar belirginleşmez; belirginleşme erken hızlı büyüme (growth spurt, büyüme fırlaması) ve jenital organların erken olgunlaşması (erken puberte) şeklinde olur.

Tedavide amaçlanan hedefler, çocuğun normal boya kadar büyümesi, kızlarda virilizmin ve erkek çocuklarda prepubertal seksüel gelişmenin önlenmesi, normal bir puberte sağlanması ve erişkinlikte fertilitenin sürdürülmesidir. **Hidrokortizon,** tedavide tercih edilen bir ilaçtır. Kullanılan glukokortikoid ilacın ACTH salgılanmasını baskılayacak kadar etkili olması, fakat büyümeyi durduracak veya iyatrojenik Cushing sendromu yapacak kadar aşırı etkili olmaması öngörülür. Replasman tedavisi **yaşam boyu sürer.** Tuz kaybı fazla olan olgularda tuz alımı artırılır ve duruma göre mineralokortikoid bir ilaç da verilir.

Hidroksilaz eksikliği **17α– hidroksilazı tutmuşsa** biyosentezin ilk basamaklarından itibaren prekürsör steroidler; kortizol ve DHEA yolakları yerine aldosteron yolağına kaydırılır ve vücutta mineralokortikoid etkinlik aşırı derecede yükselebilir. **18–hidroksilaz eksikliğinde** ise sadece aldosteron sentezi bozulur, **kortizol düzeyi normaldir.**

Cushing sendromunun cerrahi tedavisine bağlı komplikasyonların önlenmesi: Cushing sendromu, aşırı ACTH ve/veya glukokortikod hormon salgılanmasına bağlı bir sendromdur. Ön hipofizdeki **primer bazofil hücre hiperplazisi** sonucu aşırı ACTH salgılanmasına bağlı **sekonder bilateral adrenokortikal hiperplazi** şeklinde ortaya çıkan sendroma **Cushing hastalığı** adı verilir. **Adrenal korteks adenomuna veya kanserine bağlı** ve ACTH salgılanmasında azalmanın eşlik ettiği şekilleri de vardır. Cushing sendromunun çeşitli şekillerinin **ortak özelliği** aşırı miktarda glukokortikoid hormon salgılanmasıdır; belirtilerin çoğu buna bağlıdır.

Tedavisi cerrahi girişimle adrenal korteksteki tümörü tamamen çıkarmak veya hiperplazik dokunun büyük bir bölümünü rezeke etmek suretiyle yapılır. **Bu operasyon esnasında ve sonra** adrenal korteks yetmezliği belirtilerinin ortaya çıkması, hidrokortizon tedavisi ile önlenir. Bu amaçla operasyon günü ve sonraki gün, günde 300 mg i.v. hidrokortizon hemisüksinat injekte edilir; daha sonra ağızdan devamlı olarak hidrokortizon uygulanır.

Sekonder ve tersiyer adrenokortikal yetmezlik: Sekonder yetmezlik ön hipofizden yeterince ACTH salgılanamamasına ve tersiyer yetmezlik hipotalamustan yeterince CRH salgılanamamasına bağlıdır. Aynı klinik belirtiler oluşur; fakat primer adrenokortikal yetmezliktekilere oranla **daha hafiftir.** Adrenalden kortizol salgılanması yetersizdir; kortizol veya diğer glukokortikoid ilaçlarla **replasman yapılması gerekir.** Mineralokortikoid hormon salgı-

lanması genellikle normaldir; fakat kortizol yetmezliği nedeniyle **dilüsyonel hiponatremi** vardır. Mineralokortikoid ilaç genellikle gerekmez. **Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu**na (bkz. 84. Konu) belirtileri bakımından benzer; onunla karıştırılmamalıdır.

Panhipopitüvitarizm durumu varsa, adrenal yetmezlik tablosu düzeltildikten sonra, tirod hormonu ile replasmana başlanır; daha önce tiroid hormonu verilmesi adrenokortikal yetmezliği şiddetlendirir. **Çocuklarda,** üç hormonla birlikte (gonadotropinler, seks hormonları ve büyüme hormonu) replasman yapılmalıdır.

2. Endokrin nitelikte olmayan durumlarda kullanılışları

Bu durumlarda, genellikle antiinflamatuvar, antialerjik, immünosüpresif etkileri ve hematopoietik sistem üzerindeki etkileri nedeniyle kullanılırlar. Mineralokortikoid etkisi çok az olan veya hemen hemen hiç bulunmayan **sentetik glukokortikoidler,** bu kullanılış alanlarında **hidrokortizon ve kortizona tercih edilirler.**

Farmakoloji ve tedavi kitaplarında belirli bir indikasyonda kullanılacak **glukokortikoid dozu pratik nedenlerle prednizon üzerinden** verilir. Doğaldır ki prednizon yerine ona eşdeğer dozda diğer glukokortikoidler de kullanılabilirler. Glukokortikoidler arasındaki **eşdeğer doz cetveli** Tablo 78.3'te gösterilmiştir.

TABLO 78.3

Glukokortikoid ilaçların eşdeğer doz cetveli (mg olarak)

Prednizon 5	Parametazon 2
Prednizolon 5	Deffazakort 6
Metilprednizolon 4	Deksametazon 0.75
Triamsinolon 4	Betametazon 0.75
Fluprednizolon 2	Kortizon asetat 25
	Hidrokortizon 20

Glukokortikoidler çok çeşitli indikasyonlarda kullanılırlar. Bu yerlerde **baskılayıcı** (supresif) **nitelikte etki** yaparlar yani ilaç uygulandığı sürece hastalık belirtileri hafifler veya ortadan kalkar. **Hastalık progresif nitelikte** ise ilaç kesildikten sonra hastalık belirtileri yeniden ve daha artmış olarak ortaya çıkar.

Artritler ve diğer romatizmal durumlar: Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit'te hastayı günlük işlerini yapmaktan ve çalışmaktan alıkoyan **ağır olgularda kullanılırlar.** Bu indikasyonlarda birinci sıra ilaçlar aspirin ve diğer non–steroidal antinflamatuvar ilaçlardır. **Romatoid artritte** uzun süreli tedavinin riskleri, yararından fazla olduğu için rutin olarak kullanılmazlar; **ağır akut nüksler** non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla kontrol altına alınamamışsa geçici bir süre için veya altın, penisilamin, metotreksat gibi etkisi aylarca süren uygulamadan sonra **geç başlayan ilaçların** etkisini beklerken ara sürede kullanılabilirler. Kural olarak, **elverdiğince minimal bir doz düzeyinde** kullanmak ve bütün belirtileri geçirecek bir doz düzeyini hedeflememek gerekir. Romatoid artritte kronik uygulama eklem harabiyetini yavaşlatabilir. **Osteoartrit** gibi inflamatuvar nitelikte olmayan ve kısıtlı sayıda büyük eklemi tutan romatizmal hastalıklarda ve özellikle romatoid artritin az sayıda eklemde ağır lezyon yapan olgularında glukokortikoidler intraartiküler injekte edilebilirler. İnjeksiyon, gerektiğinde, preparata göre 35 güne kadar varan aralarla tekrar edilebilir. Fazla ağrılı tendinit ve bursit nükslerinde ve tenisçi/golfçu dirseğinde de lokal injekte edilirler. Tendinitte injeksiyon tendonun kılıfına yapılır, içine yapılmaz; Aşil tendonunda kılıf bulunmadığı için bunun hastalığında kortikosteroid lokal injekte edilmez. Yumuşak doku içindeki romatizmal lezyonların içine de lokal injekte edilebilirler.

Glukokortikoidler, artritli hastalarda rutin olarak ağızdan kullanılırlar. Genellkle günde 10 mg prednizon veya eşdeğeri ile tedaviye başlanır; alınan yanıta ve yan tesirlerin önemine göre doz giderek artırılabilir.

Vaskulitler: Sistemik lupus eritematozus (SLE), poliarteritis nodosa, dev hücreli arterit, polimyozitis, dermatomyozitis ve granülomatöz–poliarterit gibi **immün vaskülitlere bağlı romatizmal hastalıklarda** genellikle metotreksat ve siklofosfamid gibi **diğer immunosupresif ilaçlarla birlikte** glukokortikoidler yararlı olabilirler. Gerektiğinde dozun azaltılmasına veya günaşırı tedaviye dönülmesine daha elverişli olmaları nedeniyle **prednizon ve metilprednizolon gibi kısa etkili ilaçlar,** deksametazon ve diğer uzun etki süreli glukokortikoidlere tercih edilirler.

Bu hastalıklarda başlangıçta hastalık belirtileri düzelene kadar genellikle yüksek dozda (1 mg/kg veya daha fazla prednizon) kullanılırlar; sonra doz giderek azaltılır. Ancak SLE'de belirtiler sadece eklem düzeyinde ise ufak dozda (günde 5–10 mg prednizolon gibi) kullanılırlar.

Glukokortikoidlerin immünosüpresif olarak kullanılışına 37. Konuda değinilmiştir.

Romatik kardit: Salisilat tedavisine iyi yanıt vermeyen veya dayanamayan olgularda ve kalp yetmezliğine girmiş ağır olgularda, genellikle salisilatlara ilave olarak, glukokortikoidler kullanılır.

Cilt hastalıkları: Çeşitli **kronik dermatitlere karşı** (ekzema, infantil ekzema, psöriyazisin bazı şekilleri, seboreik dermatit, atopik dermatit, temas dermatiti, intertrigo, liken, keloidler, palmoplantar püstülozis, herpetiform dermatit ve nörodermatit, kronik diskoid lupus, lokalize alopesia areata gibi), **genellikle lokal uygulanmak suretiyle** kullanılırlar ve güçlü terapötik etki gösterirler. Psöriyaziste kısa dönemde lezyonları baskılarlarsa da kesilince nüks ve rebound alevlenme, bazen şiddetli püstüler psöriyazis meydana gelir. Yaygın psöriyaziste güçlü lokal glukokortikoid ya da sistemik kortikosteroid kullanılması genelde tavsiye edilmez. Kıvrım yerlerindeki ve yüzdeki psöriyaziste az güçlü ilaçların lokal preparatları kullanılabilir (hidrokortizon gibi). Saçlı derideki psöriyaziste beklametazon ve flusinolid preparatları sürülebilir. Rozasede kontrindikedirler. Akneye karşı tavsiye edilmezler. Kaşıntılı durumlarda kaşıntı nedeni ciltteki iltihaplı bir lezyon değilse kullanılmamalı ve gereken durumlarda güçlü glukokortikoid preparatı uygulanmalıdır. Mikrobik dermatitlerde sistemik veya lokal kemoterapötik tedavisi yapılır. Bu tedaviye iyi yanıt vermeyen **kronik mikrobik dermatitlere karşı lo-**

TABLO 78.4

Tedavisi için glukokortikoid ilaç kullanılabilen endokrin–olmayan hastalıklar[1]

1. Romatoid artrit
2. Psöriyatik artrit
3. Gut artriti
4. Bursit, tendinit ve tenosinovit
5. Sistemik lupus eritematosus, polimyozit, polimyalgia romatika, dev hücreli (temporal) artrit, poliarteritis nodoza
6. Akut romatik kardit
7. Pemfigus
8. Erythema multiforme
9. Eksfoliyatif dermatit
10. Mycosis fungoides
11. Alerjik rinit
12. Bronşiyal astma
13. Atopik dermatit
14. Serum hastalığı
15. Alerjik konjonktivit
16. Uveit
17 Retrobülber nörit
18. Ürtiker
19. Löffler sendromu
20. Berilyozis
21. İdiyopatik trombositopenik purpura
22. Otoimmün hemolitik anemi
23. Lenfomalar
24. İmmün nefrit
25. Tüberküloz menenjiti
26. Sarkoidoz
27. Ülseratif kolit ve rejyonal ileit
28. Kronik hepatit
29. Tropik–olmayan spru
30. Dental postoperatif iltihap
31. Serebral ödem
32. Subakut süpüratif –olmayan tiroidit
33. Maliny ekzoftalmus
34. Hiperkalsemi
35. Organ transplantasyonu
36. Myastenia gravis (antikolinesterazla birlikte)
37. Göz ve konjonktiva hastalıkları
38. Alopesia areata
39. Erişkin ve neonatal solunsal sıkıntı sendromu
40. Çocuklarda krupa bağlı solunum zorluğu

1 Liddle, 1981'den alınmıştır. Bu hastalıkların çoğunda glukokortikoidler ilk kullanılacak ilaç değildirler; daha az yan tesiri olan ilaçlara yanıt vermeyen olgularda kullanılırlar. Bazılarında diğer ilaçlarla birlikte kullanılırlar. Cilt ve yüzeyel göz hastalıklarında genellikle lokal uygulanırlar.

kal olarak, glukokortikod ve bir antibakteriyel ilaç (neomisin, viyoform veya diğer antiseptikler) içeren pomad, krem, losyon ve solüsyon gibi farmasötik şekiller uygulanabilir. Tehlikeli cilt hastalıkları olan **pemfigus** ve **ağır eksfoliyatif dermatite** karşı **sistemik olarak** kullanılırlar ve en etkili ilacı oluştururlar. Keloid nedbe dokularının ve hipertrofik liken planusun tedavisi için cilde sürülerek yapılan lokal tedavi başarısızsa, uygun bir preparat lezyon içine injekte edilebilir.

Alerjik hastalıklar ve anafilaktik reaksiyon: Glukokortikoidler güçlü antialerjik etkinlik gösterirler. **Alerjinin cilttеki çeşitli yüzeyel belirtilerine karşı** (anjiyoödem ve temas dermatiti gibi) lokal olarak kullanılırlar; hafif olgularda sistemik antihistaminik verilmesi yeterli olabilir. Ürtiker tedavisinde yararlı değildirler. **Akut anafilaktik şok,** bronkospazm ve glottis ödemi gibi ciddi durumlarda önce erişkinlerde 0.5 mg i.m. adrenalin injekte edilir ve bu doz 5–10 dakikada bir, alınan yanıta göre tekrarlanır. Adrenalinin ilk dozu verildikten sonra i.v. yoldan verilmeye özgü (hidrokortizon hidrojensüksinat gibi) bir glukokortikoid injekte edilebilir. İntravasküler injekte edilen radyoopak maddelerin neden olduğu reaksiyon, injeksiyondan 12 ve 2 saat önce iki kez prednizolon verilmesi ile önlenebilir. Bu uygulama yüksek riskli hastalarda tavsiye edilirse de başarısı hakkında görüş birliği yoktur.

Polenlere maruz kalmanın yaptığı **mevsimsel alerjik rinite** veya ev ve işyerindeki alerjenlerin yaptığı **perenyal alerjik rinite bağlı** hapşırma, burun kaşınması, rinore ve burun tıkanıklığı gibi belirtilere karşı beklometazon dipropionat, budesonid, betametazon sodyum fosfat, flunisolid, flutikazon propionat, mometazon furoat ve triamsinolon asetat'ın intranazal damla ve aerosol (nazal sprey) şekilleri kullanılır. Birinci durumda ortaya çıkan, fakat ikinci durumda pek görülmeyen konjonktivite karşı da etkilidirler. Bu indikasyonlarda antihistaminiklerden daha etkilidirler. **Perenyal non–alerjik rinite** karşı da etkili olabilirler.

Göz hastalıkları: Göz ve göz çevresindeki dokuların iltihaplı hastalıklarına karşı en etkili ilaçlardır. Konjonktiva, gözün yüzeyel kısımları ve ön bölümünün hastalıklarına karşı **lokal uygulamak suretiyle** kullanılırlar. Bunun için **gündüzleri oftalmik solüsyonları** (%0.1'lik deksametazon sodyum fosfat gibi) 4 saatte bir göze 2 damla damlatılır ve **gece yatarken oftalmik merhemleri** (adı geçen ilacın %0.05'lik oftalmik merhemi gib) sürülür. **Arka bölümün hastalıklarında sistemik** olarak uygulanmalıdırlar. **Kronik bakteriyel göz iltihaplarına karşı,** uygun bir kemoterapetik ilaçla birlikte glukokortikoid içeren kombine preparatlar şeklinde lokal uygulanırlar.

Erişkinlerde santral retinal ven ve retinal ven dallarının trombozuna bağlı makula ödeminin tedavisi için deksametazon içeren implant intravitreal olarak göze yerleştirilebilir.

Herpes simpleks keratitinde ve travmatik yaralanmalarda **kullanılmamalıdırlar.** Birinci durumda hastalığın yayılmasına ve korneada kalıcı bulanıklığa neden olurlar; ikinci durumda ise nedbeleşmeyi geciktirirler ve bakteriyel infeksiyon oluşması ile yayılmasını kolaylaştırırlar. Gözde lokal glukokortikoid uygulanması **göziçi basıncını** sıklıkla yükseltebilir; iki haftadan uzun süren tedavi sırasında periyodik olarak göziçi basıncın izlenmesi tavsiye edilir.

Şok: Hemorajik ve travmatik veya cerrahi şokta, diğer tedavi yöntemleri ile birlikte, yüksek dozda ve parenteral yoldan glukokortikoid uygulanması (örneğin günde 300 mg hidrokortizon i.v. infüzyon şeklinde) yaşam kurtarıcı olabilir. **Septik şokta,** erken dönemde verilirlerse, bu tür şokun belirli bazı alt gruplarında yararlı olabilirler; ağır septik şokta veya geç dönemde hastayı kurtaramazlar. Gö-

receli adrenal korteks yetmezliği zemini üzerinde meydana gelen her türlü şokta ve Addison krizinde rutin olarak kullanılırlar.

İntrakranyel basınç yükselmesi, beyin ödemi, beyin iskemisi ve omurilik zedelenmesi: Kafa travması ve beyin ameliyatları gibi durumlardan sonra ve özellikle beyin tümörlerinde, yüksek dozda uygulandıkları takdirde **kafa–içi basıncın yükselmesini** ve **beyin ödemini** önleyebilirler. Ameliyattan önce varolan ödemi azaltmak için furosemid ile kombine edildiklerinde daha çabuk düzelme yaparlar. Bu indikasyonlarda, genellikle günde bölünmüş dozlar halinde 100 mg prednizon veya eşdeğerinin kullanılması tavsiye edilir. **Çocuklarda ve ergenlerde,** erişkinlere ve özellikle yaşlılara göre daha fazla etkilidirler; bu yaş grubunda meydana gelen belirli bazı kafa travması tiplerinde mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilirler. Çocuklarda ağır kafa travmalarından sonra 6 saatte bir 1 mg/kg deksametazon verilmesi ve akut durum geçtikten sonra 8 gün süre ile günde toplam 1 mg/kg ile idame tavsiye edilir.

Akut omurilik zedelenmelerinde yüksek doz metilprednizolon tedavisi (30 mg/kg'lık ilk injeksiyondan sonra bir gün boyunca saatte 5.4 mg/kg i.v. infüzyonu gibi), nörolojik sekel gelişmesini önemli ölçüde önliyebilir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisinin, **subaraknoid kanamaya bağlı beyin iskemisini** ve onu izleyen reperfüzyona bağlı nörolojik sekel gelişmesini kısmen önlediği bulunmuştur. Bunda, iskemi ve reperfüzyon sırasında sitotoksik serbest oksijen radikallerinin oluşmasını inhibe etmelerinin katkısı da vardır.

Plasmodium falciparum sıtmasında gelişen beyin belirtilerine (serebral malarya) karşı kullanılmamalıdırlar; komayı uzatabilirler. Serebrovasküler hastalıklarda oluşan beyin iskemisine eşlik eden ödemlerde de etkisizdirler. Dağ hastalığındaki beyin ödemine karşı etkilidirler; bu durumda ağızdan başlangıçta 8 mg ve sonra 4 mg/6 saat dozlamında deksametazon verilebilir.

Bronşiyal astma: Glukokortikoidlerin status astmatikus ve ağır kronik bronşiyal astma gibi iki ciddi durum dışında astma tedavisi için kullanılmamaları, yakın zamana kadar tavsiye edilirdi. Bu tavsiye glukokortikoidlerin sistemik olarak kullanılması durumu için hala artık geçerliğini korumakla beraber, **inhalasyon suretiyle uygulanan ve yan tesirleri düşük olan glukokortikoidler** için artık geçerli değildir. **Beklametazon dipropinat, budesonid, flutikazon propionat** ve **mometazon furoat** gibi ilaçların **aerosol şekillerinin çıkarılması sonucu** glukokortikoidlerin astmada nöbet profilaksisi ve tedavisi için kullanılması yaygınlaşmıştır. Glukokortikoidlerin bronşiyal astmada kullanılışına 57. Konuda değinilmiştir.

Karaciğer hastalıkları: Karaciğer dokusunda iltihap ve parenkima hücrelerinde dejenerasyonun eşlik ettiği bazı karaciğer hastalıklarında glukokortikoid tedavisi yararlı olabilir. Bu hastalıklar şunlardır: **subakut hepatik nekroz, alkolik karaciğer hastalığının (alkolik hepatiti veya siroz**unun) ensefalopatili ağır olguları, **kadınlarda alkole bağlı–olmayan siroz.** Son iki durumda assit varsa glukokortikoidlerin yararından çok zararı olabilir. **Kronik aktif hepatitte** otoimmün reaksiyonu baskılamaları nedeniyle yararlıdırlar; başlangıçta günde **40–60 mg prednizolon veya eşdeğeri** verilir; sonra uzun süre idame tedavisine (günde 7.5 mg) uygulanır. Bu ilaçlar akut viral hepatite ve erkeklerin alkole bağlı olmayan sirozlarına karşı indike değildirler. Karaciğer hastalıklarında **ön–ilaç olmayan prednizolon ve metilprednizolon,** prednizon ve metilprednizona tercih edilir.

Böbrek hastalıkları: Glukokortikoidler **sistemik lupus eritematosus veya glomerülonefritle ilişkili nefrotik sendrom**un bazı şekillerine karşı etkili olabilirler; fakat diabetes mellitus, renal ven trombozu veya amiloidoza bağlı nefrotik sendroma karşı etkili değildirler. Yukarıdaki indikasyonlardan lupus nefritinde günde 10–25 mg prednizon yeterli olabilir ve ağır olgularda azatioprin gibi diğer bir immünosüpresif ilaçla kombine verilir. **Minimal değişmeli glomerulonefrit** olgularının çoğunda düzelme sağlarlar; bu indikasyonda başlangıçta günde yaklaşık 60 mg prednizolon verilir ve 8 haftaya kadar çıkabilen bir süre boyunca tedavi günde yaklaşık 20 mg ilaç ile sürdürülür. Bu olgularda ortaya çıkan nükslerin tedavisi için de glukokortikoidler veya siklofosfamid gibi sitotoksik bir immünosüpresif ilaç kullanılır. Membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefritte denenebilirler.

Çocukların idiyopatik nefrotik sendromunun (İNS'nin) **minimal lezyonlu şekl**inin tedavisinde, başlangıçtan beri günaşırı uygulandıklarında bile olguların %80–90'ında düzelme yaparlar. **Erişkinlerin İNS**'sinde etkinlik dereceleri **hastalığın alt–tipine bağlıdır;** minimal lezyonlu nefroz, membranöz nefropati, yaygın proliferatif nefrit ve fokal sklerozis alt–tiplerinde en fazla en baştakine olmak üzere sırasıyla azalan bir derecede etkilidirler. Ancak son incelemeler nefrotik sendromun prodromal dönemini oluşturan **idiyopatik membranöz nefropati**de glukokortikoidlerin yararlı olmadığını göstermiştir. Erişkin İNS'sinde prednizolon'un günaşırı 100–150 mg gibi **yüksek dozda,** fakat kısa süre verilmesi yeterli olabilir.

Aspirasyon pnömonisi ve kimyasal pnömoni: Glukokortikoidler **mide içeriğinin aspirasyonu sonucu** veya boğulanlarda **su aspirasyonu sonucu pnömoni ve akciğer absesi** oluşmasını önleyebilirler. Toksik gazların ve buharların inhalasyonu ya da toksik sıvıların aspirasyonuna bağlı **kimyasal pnömoniye karşı** hayat kurtarıcı olabilirler; bu durumda ve diğer durumlarda ortaya çıkabilen akciğer dokusunun yaygın zedelenmesine bağlı **akut solunsal sıkıntı sendromu**'nda (acute respiratory distress syndrome) glukokortikoidler yüksek dozda kullanılırlar ve erken uygulandıklarında yararlı olabilirler.

Red (rejeksiyon) reaksiyonunun önlenilmesi: Böbrek, karaciğer ve kalp transplantasyonlarından sonra red reaksiyonunun önlenmesi için genellikle diğer bir immünosüpresif ilaçla birlikte başlangıçta yüksek dozda (örneğin ameliyat sırasında ve postoperatif günlerde günde 1–1.5 mg/kg deksametazon gibi) glukokortikoid kullanılır. Sonra düşük idame dozuna geçilir (günde 7–10 mg deksametazon gibi) ve bu, yaşam boyu sürdürülür. Greft rejeksiyonu tehdidi ortaya çıktığında 12–24 saatte bir 0.5–1 g deksametazon gibi "pulse" dozunda verilmeleri gerekebi-

lir. Bu indikasyonlarda siklosporin ve diğer kalsinörin inhibitörleri (bkz. 37. Konu) immünosüpresif ilaç olarak glukokortikoidlere genellikle tercih edilir.

Malign tümörler : Glukokortikoid ilaçların antineoplastik ilaç olarak kullanılışlarından 36. Konuda söz edilmiştir.

Antenatal (doğum–öncesi) kullanılış: Erken doğacak bebeklerde, solunsal sıkıntı (respiratuvar distres) sendromu, intraventriküler hemoraji ve diğer komplikasyonları azaltmak ve neonatal mortaliteyi düşürmek amacıyla, fetal organ ve dokuların olgunlaşmasını hızlandırmak için **gebeye** kısa süreli (iki doz) glukokortikoid verilebilir (bkz. 51. Konu). Bu amaçla 24 saat ara ile iki doz 12 mg betametazon veya 12 saat ara ile iki doz 6 mg deksametazon i.m. verilir. Optimal yararlı etki uygulamaya başladıktan 24 saat sonra başlar ve 7 gün kadar sürer. Uygulamanın buna göre zamanlanması yapılmalıdır. En belirgin önleme gebeliğin 28. ve 32. haftaları arasında doğan prematür bebeklerde görülür. Böyle bir kısa süreli uygulama, yenidoğanda infeksiyon olasılığı artması veya adrenal korteks baskılanması yapmaz. Oniki yaşa kadar uzayan izleme ile bu uygulamanın uzun vadeli bir bozukluk yapmadığı da saptanmıştır. Erken doğum eylemini önlemek için beta–mimetik nitelikte bir tokolitik ilaç verilirse, glukokortikoidler bunun akciğer ödemi yapma riskini artırır.

Diğer indikasyonlar: Bunlar şu şekilde özetlenebilirler: (i) Trombositopeni, kronik agranulositoz, transfüzyon reaksiyonları, ağır anemiler, otoimmün hemolitik anemiler gibi **hematolojik hastalıklar.** Aplastik anemide ve myelofibroziste çok yüksek dozda, terapötik etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir. (ii) Kronik ülseratif kolit, proktit ve Crohn hastalığı gibi **inflamatuvar barsak hastalıkları.** (iii) Müllipl myeloma, diğer malign hastalıklara, sarkoidoza ve D vitamini zehirlenmesine bağlı **hiperkalsemi halleri** (hiperparatiroidizme bağlı olana karşı etkisizdirler). (iv) Bell paralizisi, akut polinörit, jeneralize myastenia gravis (bkz. 71. Konu), myotonia, toksik ve virütik ensefalit gibi **nörolojik hastalıklar** (v) **Ağır tifo**'da kloramfenikolla yapılan antibakteriyel tedavi yanında yüksek doz deksametazon fosfat (başlangıçta 3 mg/kg 30 dakikada i.v. infüzyonla ve 6 saatte bir 1 mg/kg aynı yolla) uygulanmasının mortaliteyi belirgin şekilde düşürdüğü bildirilmiştir. Deksametazon fosfat aynı şekilde **gram negatif sepsislerin**de de kullanılabilir. (vi) Ağızdaki aftöz yaralar. (vii) Akciğer ve karaciğer sarkoidozisi. (viii) Kanser kemoterapisi sırasında ortaya çıkan ve klasik antiemetik ilaçlara yanıt vermeyen **kusmalar** (10–30 mg deksametazon fosfat i.v. infüzyonla kullanılır). (ix) **Bakteriyel menenjitte** sağırlık ve diğer nöral sekellerin önlenmesi: Uygun bir antibiyotikle yapılan tedaviye ilave olarak, akut dönemde glukokortikoid tedavisi (0.15 mg/kg deksametazon i.v., 6 saatte bir, 4 gün gibi) sözkonusu sekelleri önemli ölçüde önleyebilir. Önemli bir sakıncası, bu olgularda gastrointestinal kanama yapmasıdır. Bu ve diğer sakıncaları nedeniyle, ancak ağır menenjitlilerde kullanılmaları tavsiye edilir.

"Pulse" tedavisi: Olağan dozdaki glukokortikoid ilaçlara yanıt vermeyen immün kaynaklı hastalıklarda, onları "suprafarmakolojik" (çok yüksek) dozda günde bir kez parenteral (genellikle i.v. infüzyonla 60–120 dakika içinde) vermek suretiyle başarılı tedavi yapılabileceği bildirilmiştir. Bu şekildeki uygulamaya **"pulse" (darbe) şeklinde tedavi** adı verilir. Buna bir örnek, başlangıçta 1–2 gram metilprednizolon injeksiyonundan sonra günde 1 g metilprednizolon'un 150–250 ml izotonik glukoz solüsyonu içinde i.v. infüzyonla, 1–5 gün uygulanmasıdır. Diğer bir uygulama şekli üç gün süreyle 6 saatte bir 250 mg i.v. metilprednizolon verilmesidir. Uygulama 4–6 haftalık aralarla tekrarlanabilir. Bu ilaç 1 g günlük dozda ağızdan da verilebilir. Bu tür tedavinin kısa sürmesi nedeniyle yan tesirlerinin, aynı toplam dozun uzun sürede verilmesine göre daha seyrek olduğu görülmüştür. Halen deneme döneminde olan bir glukokortikoid uygulama biçimidir. Önemli bir sakıncası, bu tür uygulama sırasında, nadir de olsa ani ölümle kaybedilen olguların bildirilmiş olmasıdır. Glukokortikoidler, aşırı dozda ani elektrolit bozukluğu ve myokard bozukluğu yapabilirler.

Yüksek doz glukokortikoid tedavisinin etkinliğinin çocuklarda daha belirgin olduğu ileri sürülmüştür. Metilprednizolon'un 30 mg/kg'a kadar varan günlük dozlarda kısa süreli uygulanması, **aplastik anemi, idiyopatik trombositopeni, myelofibrozis, akut non–lenfoblastik lösemi** ve **ağır hemolitik anemili olgular**da ve diğer bazı hematolojik bozukluklarda denenmiş, başarılı ve güvenli bulunmuştur. Bu tür uygulamada kronik uygulamaya özgü yan tesirler (iyatrojenik Cushing sendromu, osteoporoz, hipertansiyon, hiperglisemi vb. gibi) meydana gelmez.

Glukokortikoidlerin lokal kullanılması ile ilgili esaslar: Diğer indikasyonlarda olduğu gibi glukokortikoidlerin krem, merhem veya losyon şeklinde cilde sürülerek kullanılmaları ciltteki lezyonu ilaç kullanıldığı sürece baskılar; ilaç kesilince nüks ve rebound alevlenme olur. Daha az yan tesiri olan diğer ilaç ve önlemlerin etkili olmadığı yukarıda belirtilen cilt hastalıklarında lokal kullanılırlar.

Cilde lokal uygulamada ilaç seçerken üzerinde durulması gereken önemli bir nokta **glukokortikoid ilacın** ve **preparatının gücü**dür. Buna göre dört gruba ayrılırlar ve örnekleri ile birlikte aşağıda gösterilmişlerdir.

İlaç	Örnek
Az güçlü	%1'lik hidrokortizon
Orta güçlü	%0.05'lik klobetazon bütirat
Güçlü	%0.1'lik betametazon valerat
	%0.1'lik hidrokortizon butirat
Çok güçlü	%0.05'lik klobetazol propiyonat (klobetazon değil!)

Lokal kullanılan ilacın güçlü olması, yitiliğinin (yüzdesinin) yüksek olması, geniş bir alana uygulanması ve uygulama süresi, ciltten absorpsiyona bağlı sistemik etki ve bu arada adrenal korteks baskılanması olasılığı ile ciltte atrofi olasılığını artırır.

Nemli veya sulanan cilt lezyonlarında suyla karışabilen ("water miscible") kremler, kuru pullu veya likenleşmiş lezyonlarda merhemler ve fazla eksüdalı veya geniş bir alana mümkün olduğu kadar az ilaç sürülmesi gerektiğinde ya da saçlı deride losyonlar tercih edilir. Krem ve

merhem (pomad) gibi tüp içinde bulunan yarı-katı preparatların tüp sıkıldığında çıkan bir "parmak ucu" birimi uzunluğu (erişkinde işaret parmağının ucundan ilk boğumuna kadar olan mesafe) yaklaşık 500 mg merhem veya krem demektir ve bir el ayası kadarlık bir yüzeye sürülmeye yeterlidir.

Cilde kısa veya uzun süre sürülmeleri sonucu neden oldukları **lokal yan tesirlerinin** başlıcaları şunlardır: (i) deride inceleme (atrofi): ilaç kesilince kısmen düzelir, ancak cilt eski kalınlığına kavuşamaz, (ii) geri-dönüşsüz atrofik striyalar ve telenjiektaziler, (iii) antimikrobik ilaçla tedavi edilmeyen lokal infeksiyonun yayılması ve şiddetlenmesi, (iv) temas dermatiti, (v) bazen uygulama yerinde akne, (vi) genç kadınlarda perioral (ağız çevresinde) dermatit (papüllü ve iltihaplı) ve (vii) bazen geri-dönüşsüz olan, lokal pigmentasyon kaybı (beyazlaşma).

Glukokortikoidlerin lokal uygulanmasına ilişkin daha fazla bilgi için Kayaalp (2011)'e bakılabilir.

3. Endokrin hastalıklarda tanı aracı olarak kullanılmaları

Glukokortikoid hormonların hipotalamusu ve ön hipofizi etkileyerek ACTH salgısını inhibe etmeleri bu ilaçların **tanı testi aracı olarak** kullanılmalarına olanak verir. Bu amaçla, en güçlü olan, dolayısıyla en ufak dozda kullanılan ve etkisi yeterince uzun süren **deksametazon ve betametazon tercih edilir;** çünkü, bu ilaçların metabolitleri miktar itibariyle doğal korteks hormonlarının metabolitleri yanında çok küçük kaldığından idrarda belirteç maddeler olan adrenal androjenlerin ve 17-hidroksiprojesteronun (ayrıca eskiden belirteç olarak kullanılan 17–hidroksikortikosteroid veya 17–ketojenik steroidlerin) ölçümüne yönelik kimyasal yöntemleri önemsiz derecede bozarlar. Ancak günümüzde adrenal korteksin salgılama fonksiyonunun göstergesi olarak bu ölçümlerden çok, **günlük kortizol itrahının ölçümü** kullanılmaktadır.

Cushing sendromunun etiyolojisinin belirlenmesi ve ayırıcı tanısı: Cushing sendromunda **aşırı kortizol salgılanmasının nedeni aşağıdakiler olabilir :** (i) hipotalamik–pitüviter (hipotalamohipofizeal) eksenin aşırı etkinliği (ön hipofizdeki tümörden veya hipotalamusun aşırı CRH salgılamasından kaynaklanan aşırı ACTH salgılanması), (ii) ACTH salgılayan ektopik bir tümörden aşırı ACTH salgılaması veya (iii) adrenal korteksten (çoğu zaman tümör nedeniyle) aşırı kortizol salgılanması. Bu durumların ayırt edilmesi **kanda ACTH düzeyinin ölçülmesi** ile yapılabilir. Ancak, plazma ACTH düzeyi ölçülmesi daha zor olduğu için **ayırıcı tanı baskılama** (supresyon) **testi ile yapılır.** Bu testin temeli, güçlü (ufak kitle ile etki yapan) bir glukokortikoid verdikten sonra idrarda atılan kortizol miktarındaki veya plazma kortizol düzeyindeki düşmenin izlenmesidir. Rutin olarak **deksametazon baskılama (supresyon) testi** (DBT/DST) kullanılır. Deksametazon 0.5 mg dozunda 6 saat ara ile (günde 2 mg) sekiz doz halinde ağızdan verildiği zaman, kortizol salgılanmasını normal bir kimsede önemli ölçüde baskılar; idrarda atılan serbest kortizol miktarını ve kortizol metabolitlerini % 40 veya daha fazla azaltır. Belirtilen günlük doz 60 mg hidrokortizonla eşdeğerdir. Hipotalamik–pitüviter eksenin aşırı etkinliğine bağlı Cushing sendromunda ise bu dozda verilen deksametazon baskılama yapmaz. Baskılama oluşması için bir kezlik dozun 2 mg olması gerekir. Eğer Cushing sendromu hipotalamik–pitüviter eksenin aşırı etkinliğine bağlı korteks hiperplazisinden değil de korteks tümöründen veya ACTH salgılayan ektopik tümörden ileri geliyorsa, bu dozdaki hatta 4 kez yüksek dozdaki deksametazonla bile baskılama olmaz. Böylece deksametazon testi şişman olmaları veya stres dolayısıyla idrarda fazla steroid çıkarmaları nedeniyle Cushing sendromu kuşkulanılan **normal kimseler ile** Cushing sendromu olan **hastaların ayırt edilmesinde ve patojenezin belirlenmesinde** yararlı olur.

Cushing sendromu tanısında daha basit olan "bir gecelik deksametazonla baskılama testi" (overnight dexamethasone suppression test) de kullanılır. Gece (saat 23'te) 1 mg'lık tek dozda ağızdan verilen deksametazon normal kimselerin pek çoğunda ACTH salgılanmasını 24 saat boyunca belirgin derecede inhibe ettiği halde adı geçen sendromda etmez. Oniki saat sonra alınan serum örneğinde ölçülen kortizol düzeyinin belirli bir sınırın (kullanılan yönteme göre, HPLC ile ölçüm yapılmışsa 2 μg/dl ve fluorometrik ölçüm yapılmışsa 5μg/dl) altına inmiş olması adrenal korteks fonksiyonunun normal olduğunu gösterir ve Cushing sendromunu %100'e yakın bir olasılıkla dışlar. Deksametazonun tek dozlu testte gece verilmesinin nedeni geceleyin baskılayıcı etkinin daha önce açıklandığı gibi, fazla olmasıdır.

YAN TESİRLERİ

Glukokortikoidler yüksek dozda ve özellikle uzun bir süre kullanıldıklarında oldukça fazla sayıda ve ciddi yan tesirler oluştururlar. Bunlar genellikle uygulanan suprafizyolojik dozda, fizyolojik ve farmakolojik etkilerin şiddetlenmesi sonucu ortaya çıkarlar.

1. İyatrojenik Cushing sendromu: Doğal Cushing sendromuna çok benzeyen bir durumdur. Başlıca belirtileri: aydede yüzü, ense, omuzlar ve karında yağ toplanması, su ve tuz retansiyonu sonucu ödem ve hipertansiyon, ciltte atrofi ve çizgiler (striyalar, striae) oluşumu, travma sonucu kolayca ekimoz meydana gelmesi, akne, kıllanma, osteoporoz ve çizgili kasların erimesidir. Kadınlarda ses kalınlaşması, saç dökülmesi, akne ve klitoris hipertrofisi olabilir. Aşağıda ayrıca belirtildiği gibi osteoporoz ve osteonekroz ortaya çıkar.

2. Osteoporoz ve osteonekroz: Uzun süreli kortikosteroid tedavisi kemiklerde osteoporoz yapar. İnhalasyon suretiyle uzun süre verildiğinde de osteoporoz riski vardır. Bunun sonucu trabeküler kemikten zengin olan vertebralarda çökme (kompresyon kırığı) ve kostalarda spontan kırık meydana gelir (bkz. 80. Konu). Postmenopozal kadınlar ve 65 yaşın üstündeki erkeklerde risk artar. Osteoporoz riski nedeniyle kortikosteroid tedavisi, özellikle risk grubunda, mümkün olan en düşük dozda ve en kısa süre ile yapılmalıdır. Hergün 7.5 mg veya daha fazla prednizolon veya eşdeğeri ilacı 3 ay veya daha uzun süre alan hastalarda kemik mineral dansitesi periyodik olarak izlenmeli ve

profilaksi uygulanmalıdır. Bu amaçla bifosfonatlar kullanılabilir. En hızlı kemik kaybı ilk 6-12 ay zarfında olduğundan ve daha sonra kaybolma yavaşladığından bu önlemlere risk ve doz koşuluna göre erken başlanılmalıdır. Profilaksi ve tedavi için: (i) ağızdan bifosfonat veya kalsitriol (bkz. 80. Konu) verilir, (ii) postmenopozal kadınlarda estrojenle HRT ve yaşlı erkeklerde testosteron veya anabolik steroid uygulanabilir.

Osteonekroz, femur ve humerus başı ve femurun distal ucunda lokal nekroz, yüksek dozda glukokortikoid tedavisi sırasında görece sık görülür. Tedavi süresinin uzaması riski artırır, ancak kısa süreli uygulamada da ortaya çıkabilir. Yerine göre kalça, omuz veya dizde belirgin ağrı ile kendini gösterir. İlacı kesince geçmeyebilir.

3. Psişik bozuklukları: Sistemik kortikosteroid tedavisi yapılanlarda, özellikle yüksek doz verilenlerde öfori, uykusuzluk, kabus, irritabilite duygudurumda istikrarsızlık, depresyon, ciddi bir paranoid durum ve diğer psikoz belirtikleri gelişebilir. Doz azaltılınca düzlme olabilir. Asikiyatrik reaksiyonlara eğilimli olanlarda dikkatli olunmalıdır. İntihar eğilimi oluşabilir. Nadir olarak ilaç bağımlılığı yaptıkları bildirilmiştir.

4. Peptik ülser oluşumu ve yara nedbeleşmesinde gecikme: Glukokortikoidler mide asid salgısını artırmaları, mukus tabakasının koruyucu etkinliğini azaltmaları, yara çevresinde koruyucu iltihap dokusu ve nedbe meydana gelmesini inhibe etmeleri nedeniyle peptik ülser oluşumuna, oluşmuş ülserin kolayca kanamasına ve delinmesine neden olabilirler; birlikte NSAİİ ilaç (bkz. 66. Konu) alınması riski artırır. Delinme sırasında ağrı veya diğer uyarıcı belirtiler ortaya çıkmayabilir. Diğer yerlerdeki yaraların nedbeleşmesini de geciktirirler. Göze lokal uygulamaları kornea ülserine neden olabilir.

5. İnfeksiyon gelişmesinin kolaylaşması: Sistemik veya lokal kortikosteroid tedavisi altındaki kimselerde özellikle **virütik ve fungal infeksiyonlar** kolayca gelişebilir ve ağır seyreder. **Tüberkülozlu hastada,** çevresinde savunma dokusu oluşmuş (kapsül içine alınmış) tüberküloz lezyonlarının reaktivasyonunu ve hapsedilmiş basilin vücuda yayılmasını kolaylaştırırlar. Tüberküloz geçirmiş hastalarda uzun süreli glukokortikoid tedavisi yapılacaksa (örneğin astma nedeniyle), profilaktik olarak izoniazid verilmelidir. Diğer bazı bakteriyel infeksiyonlarda da yayılma ve sepsis oluşumu kolaylaşır. İnfeksiyona karşı reaksiyonu azalttıklarından infeksiyon belirtilerini maskeleyebilirler. Bütün bu yan tesirler glukokortikoidlerin inflamatuvar hücresel reaksiyonu önlemelerine ve bağışıklığı baskılamalarına (immünosüpresyon yapmalarına) bağlıdır.

6. Ciltte atrofi: Sistemik tedavi sırasında yaygın olarak oluşur. Lokal olarak uygulanmaları sırasında o bölgede dermis dokusunda kolajen azalır. Gerek epidermis ve gerekse dermis tabakasını inceltirler.

7. Diyabet oluşumu: Glukokortikoidler ara metabolizma üzerinde insülin'e zıt etki yaparlar. **Hiperglisemi** oluştururlar ve predispozisyonu olan kimselerde diabetes mellitus'un belirgin hale gelmesine neden olurlar. Diyabetlide **insülin gereksinimini çoğaltırlar.** İştahı artırırlar; bu da insülin gereksiniminin artmasına yol açar.

8. Myopati ve halsizlik: Uzun süreli tedavi **kaslarda erime** yapar; bu, özellikle ekstremitelerin proksimal kaslarında belirgindir. Geri-dönüşlüdür ve doz azaltılınca düzelme başlar. Halsizlik esas olarak myopatiye bağlıdır.

9. Büyümenin baskılanması: Çocuklarda ve ergenlerde uzun süre her gün ilaç verilerek yapılan sistemik glukokortikoid tedavisi **büyümeyi durdurabilir.** Büyüme durması geri-dönüşsüz olabilir. Günaşırı uygulama yapılması bunu önleyebilir veya minimuma indirebilir. Onun için **çocuklarda günlük uygulamadan mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır;** diğer bir alternatif, günlük uygulamanın kortikotropin ile yapılmasıdır. Kısa süreli sistemik uygulama ve aşırı dozda olmayan inhalasyonla uygulama büyüme yönünden sorun oluşturmaz.

10. Ödem ve hipokalemi: Glukokortikoid ilaçların aldosteron–benzeri etkileri nedeniyle, renal su ve tuz itrahının azalmasına ve K^+ itrahının artmasına bağlıdır. Hipokalemi ileri derecede olabilir; asteni, çizgili kas paralizisi, aritmiler ve kalp durmasına neden olabilir. Su ve tuz tutulması, böbrek hastalıklarında ve konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon durumlarında ciddi sonuçlar yaratabilir. Diyetle sodyum alımını kısıtlamak, ağızdan ilave potasyum tuzları vermek ve mineralokortikoid etkinliği en düşük olan glukokortikoidleri kullanmak suretiyle ödem ve hipokalemi önlenebilir. Ödemi azaltmak için hipokalemi yapıcı tipteki **diüretiklerin kullanılması** hipokalemiyi tehlikeli boyutlara çıkarabilir.

11. Göz: Göze lokal uygulandıklarında **kornea** ülseri ve korneada kalıcı bulanıklık yapabilirler. Tanı konulmamış konjonktivit (göz kızarması) olgularında kullanılmamalıdırlar; herpes keratiti varsa glukokortikoidler, virusun yapabileceği dendritik ülseri görme kaybına ve hatta göz kaybına neden olacak kadar kötüleştirebilir. Gerek lokal ve gerekse sistemik olarak uygulandıklarında **göz-içi basınçta** artma, bazen **glokom krizi ve uzun süre kullanılışta posterior subkapsüler katarakt ve görme bozukluğu** oluşturabilirler. Ayrıca kornea'da herpes ve fungus infeksiyonu olasılığını artırırlar. Uzun süre kullananlarda glokom gelişmesi oranı düşüktür; fakat katarakt **(steroid katarakt)** riski çok daha fazladır ve birkaç yıl günde 15 mg prednizolon veya eşdeğerini kullananlarda %75'e varabilir.

12. Diğer yan tesirler: İntrakranyal basınç yükselmesi, kanın koagülasyon yeteneğinin artması (hiperkoagülabilite), ateroskleroz gelişmesinin hızlanması, konvülsiyonlar, başağrısı, impotens ve kadınlarda amenore yapabilirler. Tromboembolizm eğilimini artırırlar. Ciltte **telenjiektazi** varsa bunu çoğaltırlar. Eklem içine injeksiyon halinde, eklemde (özellikle yük taşıyan eklemlerde) **yapısal harabiyet** oluşturabilirler. Bunun ilacın direkt etkisine mi yoksa, artritli eklemin ağrının kaybolması nedeniyle gereğinden fazla kullanılmasına mı bağlı olduğu belli değildir. **Grand mal epilepsili hastalarda** nöbetleri sıklaştırırlar. İntraartiküler injeksiyonları refleks olarak sıklıkla yüz ve boyunda kızarma "flushing" yapar. İmmünosüpresif etkileri nedeniyle orta ve yüksek dozlarda **tüberküline duyarlığı ortadan kaldırırlar.**

Emziren kadınlar, glukokortikoid aldıklarında, ilacın plazmadakinin %5–25'ine eşit bir konsantrasyon oluştura-

cak şekilde **süte geçtiği** ve bu iki yerdeki konsantrasyonlarının paralel seyrettiği gözlemlenmiştir. Emziren kadınlarda, **günde 40 mg'a kadar prednizolon**a müsaade edilebileceği bildirilmiştir. Daha yüksek dozların sakınılması ve ayrıca, prednizolon dozundan sonra en az 4 saat emzirme yapılmaması tavsiye edilir.

13. Gebelere özgü yan tesirler: Deney hayvanları üzerindeki aksine sonuçlara karşın, gebe kadınlarda glukokortikoidlerle tedavinin **teratojen etki yaptığı saptanmamıştır.** Bununla beraber gebelerde bu ilaçların dozları minimum düzeyde tutulmalıdır ve deney hayvanlarında daha fazla teratojenisite gösterdiği bilinen fluorlu glukokortikoidler (triamsinolon, betametazon vb.) kullanılmamalıdır. **Dozun fazla olmaması ve erken doğum olasılığı gibi özel durumlar hariç, gebeliğin sonuna doğru sakınılması** bebeğin atrofik adrenalle yetmezlik tablosu içinde doğmasını önleme bakımından da önemlidir. Gebelerde glukokortikoidlerin **steroide bağlı diyabet** yapma riski de vardır. Erken doğum durumunda membran erken yırtılırsa, jenital kanal infeksiyonu riskini de artırırlar.

14. Adrenal korteks atrofisi: Bu konuya s.x1235'de değinilmiştir.

Kortikosteroidlerin kesilmesi: Hastalığının nüks etmiyeceği örgörülenlerde uzun süren tedaviden sonra bu ilaçların hızlı kesilmesi adrenokortikol yetmezlik dışında kalan reaksiyonlara da neden olabilir. Bir hafta günde 40 mg perdinozolon veya eşdeğerini alanlarda 3 haftadan fazla tedavi edilenlerde ve benzeri durumlarda günlük dozun basamaklı olarak yavaş düşürülmesi tavsiye edilir. Özellikle doz günlük fizyolojik doz sınırına kadar düşürülürken hızlı olunmamalıdır.

Önemli etkileşmeler

Barbitüratlar, fenitoin ve karbamazepin gibi hepatik mikrozomal enzim (**özellikle CYP3A4 enzimi**) indükleyicileri glukokortikoid metabolizmasını hızlandırarak onların etkinliğini değişik derecede azaltabilirler. Rifampisin'in de, glukokortikoidlerin terapötik etkinliğini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Karbimazol, metimazol bazı glukokortikoidlerin metabolizmasını hızlandırırlar. Eritromisinler, ketokonazol ve proteaz inhibitörü AİDS ilaçları CYP3A4 enzimini inhibe ederek bazı glukokortikoidlerin yıkımını yavaşlatır, etkinliğini artırır. Siklosporin, birlikte verilen prednizolon'un metabolizmasını yavaşlatır ve doz ayarlanması gerektirebilir. Oral kontraseptifler ve estrojenler prednizolon'un plazma proteinlerine bağlanmasını ve metabolizmasını artırırlar. Tiazidler ve kıvrım diüretiklerinin diüretik etkisi ve ADE dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, anjiotensin reseptör blokörlerinin ve beta-blokörlerin antihipertansif etkisi kortikosteroidler tarafından azaltılır. Diğer antihipertansif ilaçların etkinliği de azaltılır veya önlenir. Diüretiklerin hipokalemik etkisi artırılır.

Antasid ilaçlar yüksek dozda alındıkları zaman, ağızdan alınan glukokortikoidlerin absorpsiyonunu azaltırlar. Glukokortikoidler diyabetli hastada insülin gereksinimini artırırlar.

Kontrindikasyonları

Aktif tüberküloz bulunması ve gözdeki herpes simpleks infeksiyonu gibi durumlarda glukokortikoidler kullanılmamalıdır. Aşağıdaki durumlarda ise göreli kontrindikasyon vardır: viral ve fungal infeksiyonlar, çiçek aşısı, gebelik, diabetes mellitus, hipertansiyon, peptik ülser, osteoporoz, psikoz eğilimi, tromboflebit, böbrek yetmezliği, kalp rezervinin azalması ve konjestif kalp yetmezliği (akut romatik kardite bağlı olan hariç), hipertansiyon, yakın zamanda myokard infarktusu geçirmiş olma, osteoporoz riski veya aile öyküsü korneada yırıltılma riski, ağır psikiyatrik bozukluk. Yüksek dozda verilen kortikosteroidlerin aşı yapılanlarda antikor oluşmasını azalttıkları iddia edilmiş ve bu nedenle aşı yapılanlarda bir süre glukokortikoid kullanılmaması tavsiye edilmiş ise de bu iddia tartışmalıdır; ancak canlı aşıların kortikosteroid alanlarda kullanılmaması tavsiye edilir.

II. Mineralokortikoidler

Bu konunun başlangıcında belirtildiği gibi insanda adrenal korteksinin ana mineralokortikoid hormonu aldosterondur. Antiinflamatuvar etkinlik göstermez. Zona glomerulosa'daki endokrin hücreler tarafından salgılanır.

Aldosteron salgılanmasının düzenlenmesi: Aldosteron salgısının düzenlenmesi kortizol düzenlenmesine göre **karmaşıktır ve birçok faktörün kontrolu altındadır. Ana düzenleyiciler** renin–anjiotensin sistemi ve potasyum iyonudur. ACTH, diğer POMK–kaynaklı peptidler (beta–endorfin, MSH'ler ve beta–LPH gibi) ve vazopresin iki ana etkene göre daha zayıf stimülan etki gösterir. Dopamin, ANP (atriyal natriüretik peptid), sodyum iyonu ve somatostatin gibi inhibitör etkenler de salgılanmanın modülasyonuna katkıda bulunur. **Anjiotensin II** ve III kendilerine özgü membran reseptörleri (AT_1 reseptörleri) ve bir G proteini aracılığı ile z. glomerulosa hücrelerinde fosfoinozitid hidrolizini artırır ve salgıyı $İP_3$ ve DAG aracılığı ile hızlandırır (bkz. 76. Konu, 1A). Potasyum, hücreyi depolarize ederek membrandaki voltaja–bağımlı Ca^{2+} kanallarından Ca^{2+} girişini artırarak salgılamayı stimüle eder. Dopamin antagonistleri kullanılarak yapılan deneysel gözlemler z. glomerulosa hücrelerinin maksimal dopaminerjik inhibisyon altında olduğunu göstermektedir. **ANP**, aldosteron salgılanmasını hem direkt olarak inhibe eder ve hem de kısmen ekstraselüler kalsiyum girişini azaltıp ACTH, potasyum ve anjiotensinler gibi stimülan etkenlerin yaptığı stimülasyonu bloke ederek indirekt inhibisyon yapar.

Daha önce açıklanan nedenlerle (bkz. s. x1224), ana glukokortikoid hormon olan kortizol, aldosteron kadar olmasa da vücutta önemli ölçüde mineralokortikoid etkinlik oluşturduğundan **aldosteron yokluğunda** yaşamı tehdit edecek bir derecede su ve elektrolit kaybı gelişmez. **Hipofizektomi,** aldosteron salgısını yaklaşık yarı yarıya azaltır; öte yandan, normal bir insana dışardan ACTH injeksiyonu ilk birkaç gün aldosteron salgısını artırır, daha sonra ACTH etkisiz kalır. İnsanda salgılanan miktarlardaki aldosteron, **ACTH salgılanmasını pek inhibe etmez.** Buna karşılık **renin–anjiotensin sistemi ile aldosteron salgı-**

lanması arasında etkinlik gösteren bir **negatif feedback inhibisyon mekanizması** vardır. Bu sistemin etkinliğinin artması başlangıçta aldosteron salgılanmasını artırır; çünkü kanda düzeyi yükselen anjiotensin II direkt etkisi ile, aldosteron salgılayan hücreleri stimüle eder. Aldosteron salgılanmasına bağlı olarak Na^+'un retansiyonu ve böylece ekstraselüler sıvıda ve bunun sonucu böbrekte tubulus lumeni içindeki ültrafiltratta Na^+ düzeyinin yükselmesi jükstaglomerüler aparat hücrelerinden renin salgılanmasını inhibe eder ve anjiotensin oluşumundaki artmayı frenler. Vücut sıvılarında potasyum düzeyinin yükselmesi de aldosteron salgılanmasını artırır.

Renin–anjiotensin sistemini aktive eden çeşitli etkenler aldosteron salgısının artmasına yol açarlar. Renin böbreklerde jükstagtomerüler aparat hücrelerinden salgılanır ve kandaki anjiotensinojenden oluşturduğu anjiotensin aracılığı ile hormon görevi yapar. Renin–anjiotensin–aldosteron sisteminin fizyoloji ve fizyopatolojisine 92. Konuda değinilmiştir.

Renin–anjiotensin sisteminin aktivasyon derecesine göre günde 0.05–0.20 mg aldosteron salgılanır. Plazmada bu hormon için bir **taşıyıcı protein yoktur** ve tüme yakın bir kısmı serbest durumdadır. Sodyum alımının kısıtlanması, sodyum deplesyonu (kaybı) veya assitli ve ödemli siroz durumlarında olduğu gibi, **efektif intravasküler hacmin** uzun süreli azalması salgıyı 2–6 kat, hatta daha fazla artırır. Vücutta **aşırı hacim deplesyonu olmuşsa,** aldosteron salgılanmasının artmasına karşın onun **böbrekten K^+ itrahını artırıcı etkisi ileri derecede azalır.** Çünkü hacim deplesyonu, böbrekte glomerüler filtrasyona uğrayan Na^+'un tüme yakın bir kısmının proksimal tübüllerden reabsorbsiyonuna neden olur. Bu durumda aldosteronun etki yeri olan nefronun distal kısmına ve toplayıcı kanallara erişen Na^+ miktarı çok azalır ve bu yerlerde sodyum reabsorpsiyonu ile kenetli bir şekilde meydana gelen K^+ salgılanması durma noktasına gelir. Öte yandan **fazla miktarda sodyum alımı,** özellikle diüretik ilaçlarla birlikte olursa yukarıdakinin tersi bir mekanizmayla **aldosteron'un potasyum kaybettirici etkisini artırır.**

Metabolizma: Aldosteron karaciğerde esas olarak **5α–reduktaz** tarafından indirgenerek tetrahidroaldosteron'a dönüştürülmek suretiyle inaktive edilir. Ayrıca 20–hidroksisteroid dehidrojenaz ve halka kondensasyonu aracılığı ile, **bisiklik asetal metabolitine** dönüştürülür. İdrardaki ana metaboliti **tetrahidroaldosteron glukuronatt**ır.

Aldosteron'un etkileri: Aldosteron'un en başta gelen **hedef organı böbreklerdir;** orada distal tubulusların distal kısmındaki ve insanda özellikle toplayıcı kanalların kortikal kısmındaki tubulus hücrelerini kendine özgü reseptörler aracılığı ile etkiler. Bu hücrelerde birbirine kenetli bir şekilde meydana gelen Na^+ reabsorpsiyonu olayını ve buna karşılık lümene K^+ ve H^+ atılması olayını hızlandırır. Böbreğe göre daha ufak ölçüde Na^+ itrah eden **dış salgı bezlerinin** (ter bezleri, parotis tükrük bezi, ince ve kalın barsak mukoza bezleri gibi) duktuslarında da aynı etkiyi meydana getirir. Böbrekler ve dış salgı bezleri ile ilgili etkinlikleri sayesinde aldosteron, dış ortamın değişen koşullarına ve su ve tuz alımındaki veya kaybındaki değişmelere **uygun olarak su ve tuz tutulmasını ve potasyum ve proton kaybını sağlar.**

Aldosteron'un **ter ile sodyum atılmasının düzenlenmesine katkısı** insanda iyice incelenmiştir. Şöyle ki sıcak havaya maruz kalındığında ilk günler aşırı miktardaki terle birlikte fazla sodyum kaybı olur; sonuçta plazma hacmi büzülür. Aldosteron salgılanması artar ve ter bezlerinde salgılanan terden ter bezi hücreleri tarafından Na^+'un geri alınması hızlanır. Birkaç gün sonra terleme azalmadığı halde, ter içinde sodyum atılması durur, bezden çıkan ter sodyumsuz hale gelir. Bu durumda kaybolan ter su içmekle yerine konulur, ilave sodyum alınmasına gerek kalmaz. Mineralokortikoid reseptörleri böbrek ve ter bezlerinden başka tükrük bezleri ve kolon mukozasının dış salgı bezlerinde de bulunur. Aldosteron bu bezlerde de ter bezlerindekine benzeyen etkiler yapar. Ayrıca, hipotalamus nöronlarında bulunan reseptörler, aşırı aldosteron salgılandığında CRH ve ACTH salgılanmasının negatif feedback kontrolunda rol oynarlar.

Aldosteron, sıçanlara böbreği etkilemeyen ufak dozlarda, intraserebroventriküler yoldan infüze edildiği zaman beyindeki **sirkumventriküler organlardaki mineralokortikoid reseptörlerini** aktive ederek kan basıncını yükseltir. Bu olay, aşırı salgılanan aldosteronun yaptığı **"mineralokortikoid hipertansiyonu"**nun esasını teşkil edebilir. Glukokortikoid hormonun benzer şekilde infüzyonu kan basıncını yükseltmez.

Aldosteronun **moleküler düzeydeki etkisi,** halen **böbrekte toplayıcı kanal epitel hücresinde** incelenmiştir. Orada mineralokortikoid reseptörünün aldosteron tarafından aktivasyonu, reseptör dimerinin aldosterona özgül genlerin düzenleyici bölgesindeki aldosteron yanıt elementi denilen baz ardışımlarına bağlanarak, **aldosteronla–indüklenen proteinler (AİP'ler)**'in sentezini (ekspresyonunu) artırır (genel etki mekanizması için bkz. 76. Konu Şekil 76.10). Ekspresyonu artan proteinler arasında, kanal epitelinin luminal (apikal) membranına gidecek olan **amiloride duyarlı "sessiz" Na^+ kanalı proteini,** bazolateral membrana gidecek olan, **"sessiz" Na^+, K^+– ATPaz (sodyum pompası) molekülleri** bulunur. Ayrıca, aldosteronun etkisi altında, **sitoplazmadaki bu sessiz proteinlerin membrana translokasyonu ile fonksiyonel hale gelmeleri** hızlanır. Böylece luminal membrandan sodyum geçişi (Na^+ konduktansı) ve bazolateral membrandan peritubuler kapilerlere Na^+ pompalanması artar. Ayrıca, epitel hücreleri arasındaki **sıkı kavşakların permeabilitesinde artma** olur. **Mitokondrilerde** ATP yapımını sağlayan enzimlerin sentezi hızlanır. Sonuçta aldosteron, lümen–negatif transepitelial elektriksel potansiyel gradientini artırır; bu da hücreden lümene K^+ ve H^+ salgılanmasını sağlayan sürücü kuvveti güçlendirir.

TABLO 78.5

Böbreklerden renin salgılanmasını stimüle ederek adrenal korteksinden aldosteron salgılanmasını artıran durumlar

Hipovolemi	Karaciğer sirozu
Dehidratasyon	Sempatik hiperaktivite
Sodyum deplesyonu	Cerrahi girişimler
Kanama	Cerrahi vena cava konstriksiyonu
Serum albümin deplesyonu	Ayağa kalkma
Kalp yetmezliği	Sempatomimetik (β–etkili) ilaçlar
Renal arter stenozu	Direkt vazodilatör ilaçlar (hidralazin vb).

Aldosteron salgısı kontrolsuz bir şekilde arttığında vücutta fazla miktarda Na^+ ve su tutulur; **ödem, hipervolemi** ve **hipertansiyon** gelişebilir. Ayrıca **hipokalemi** ve **metabolik alkaloz** oluşur.

Parenteral kullanılışa özgü **aldosteron müstahzarı** yapılmışsa da pahalı olması ve sadece mineralokortikoid etkinlik göstermesi, fakat glukokortikoid etkinlik göstermemesi nedeniyle Addison hastalığı tedavisinde tercih edilmez. **Onun yerine** hidrokortizon ve görece saf mineralokortikoid etkinlik gösteren **fludrokortizon asetat** ve dezoksikortikosteron (DOK) kullanılır; ancak sonuncu mineralokortikoid ilaç artık üretilmemektedir.

Hiperaldosteronizm: Bu hastalığın **primer şekli** adrenal korteks (zona glomerulosa) adenomuna bağlıdır ve aşırı miktarda aldosteron salgılanması ile karakterizedir. Baskılama nedeniyle renin salgısı azalmıştır. Hipertansiyon, ödem, poliyüri, polidipsi, hipernatremi, hipokalemi ve buna bağlı halsizlik, tetani ve alkaloz gibi belirtilerle kendini gösterir. Hastalığın **sekonder şekli,** çeşitli nedenlerden ileri gelir. Renin salgısında artma ve böylece antijiotensin oluşumunun fazlalaşması sonucu böbrek korteksinden aldosteron salgılanmasının hızlanmasına bağlıdır. Korteksteanatomik bir bozukluk yoktur.

Fludrokortizon asetat

Adrenal korteks yetmezliğinin oral tedavisinde kullanılan ve gerek glukokortikoid, gerekse mineralokortikoid etkinliği yönünden güçlü bir ilaçtır. Günde ağızdan 0.05–0.3 mg dozunda kullanılır.

Dezoksikortikosteron: Aldosteron gibi adrenal korteksinde sentez edilir ve onun prekürsörüdür. Ayrıca dolaşıma salgılanır; fonksiyonel yönden önemi, aldosterona oranla azdır. Salgılanması anjiotensin tarafından değil, büyük ölçüde, **ACTH tarafından düzenlenir.**

Etki yeri ve farmakolojik etkileri aldosteron için söylenilenler gibidir. Sadece mineralokortikoid etkinlik gösterir; glukokortikoid ve antiinflamatuvar etkinliği yoktur. Adrenal korteks yetmezliği tedavisinde bu ilacın yerini hidrokortizon ve fludrokortizon almıştır.

III. Aldosteron Antagonistleri

Böbrek tubulus ve toplayıcı kanal hücrelerinin içindeki aldosteron reseptörlerini (hormon aldosteronla yarışarak kompetisyon suretiyle) bloke eden ve diüretik ve natriüretik etki yapan ilaçlardır. **Spironolakton** ve **eplerenon** adlı sentetik steroid yapılı ilaçlar aldosteron etkisini kompetitif bir şekilde ve güçlü olarak antagonize eder. Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılırlar (bkz. 38 ve 42. Konular). Farmakolojik özelliklerine 48. Konuda değinilmiştir.

IV. Adrenal Kortekste Steroid Sentezini veya Kortikosteroidlerin Etkinliğini Azaltan İlaçlar

Adrenal korteks hiperfonksiyonunun (hiperkortisizmin) tedavisinde kullanılmak üzere, **tıbbi adrenalektomi** yapmak amacıyla ilaç geliştirme çabaları sırasında, bu yapıda steroidojenezi inhibe eden çeşitli maddeler bulunmuştur. Bu ilaçlar esas olarak Cushing sendromunun tedavisinde kullanılırlar. **Ortak yan tesirleri,** iyatrojenik adrenal korteks yetmezliğine yol açabilmeleridir. Bu nedenle birlikte hidrokortizon vermek gerekebilir.

Metirapon: Adrenal korteks hücrelerinde 11 β– hidroksilaz enzimini ufak dozlarda selektif bir şekilde inhibe eder. Bunun sonucu 11–dezoksi türevi steroidlerden 11β–hidroksillenmiş türevler olan kortizol ve kortikosteron (dolayısıyla aldosteron) sentezini inhibe eder. Kortizol sentez ve salıverilmesinin azalması ACTH salgılanması üzerindeki tonik inhibisyonu azaltır. Artan ACTH salgısı 11–dezoksi türevi prekürsörlerin sentez ve salgısını artırır. Metirapon, $P450_{scc}$ ve aldosteron sentaz ($P450_{aldo}$) enzimlerini hafif olarak inhibe eder.

Metirapon yukarıda belirtilen etkisi nedeniyle **ön hipofizin ACTH rezervini ölçmek ve adrenal korteks fonksiyonunu değerlendirmek için tanı testi aracı** olarak kullanılır. Buna Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.1319).

Aminoglutetimid: Kortekste, kolesterolun pregnenolon'a dönüşümünü ve daha sonraki bazı sentez basamaklarını inhibe ederek oradan salgılanan bütün hormonların miktarını azaltır; böylece tıbbi adrenalektomi yapar. Ayrıca, adrenal dışındaki yapılarda androstenedion'un estrojenlere çevrilmesini, **aromataz enzimini** inhibe ederek engeller. Bu son özelliği nedeniyle postmenopozal kadınlarda, **metastazlı meme kanserinde antiestrojenik tedavi** için kullanılır (bkz. 36. Konu); ancak, bu indikasyonda artık yeni aromataz inhibitörleri tercih edilmektedir (bkz. 82. Konu ve 9. Baskı 2. Cilt s.1319).

Ketokonazol: Antifungal ilaç olarak çıkarılmış bir imidazol türevidir (bkz. 30. Konu). Daha sonra adrenal kortekste kortikosteroid sentezini inhibe ettiği bulunmuştur. Bu etkisi esas olarak, sitokrom $P450_{17\alpha}$ enziminin "C17–20 lyaz" etkinliğini geri-dönüşlü olarak inhibe etmesine bağlıdır; aşırı dozda, steroid sentezinde hız kısıtlayan $P450_{scc}$ enzimini de inhibe eder. Ayrıca testis ve overde seks steroidlerinin sentezi üzerinde de inhibitör etkisi vardır.

Cushing sendromunun tedavisinde, antifungal dozuna göre yüksek dozda kullanılır. Başlangıçta ağızdan günde 800–1200 mg verilir. 4–6 haftada belirtileri kontrol altına alır; sonra günde 600–800 mg'lık idame tedavisine geçilir.

Yan tesirlerine 26. Konuda değinilmiştir; en önemlisi hepatotoksisitedir. Çeşitli ilaçlarla birçok mekanizma aracılığı ile farmakokinetik etkileşme gösterir.

Mitotan: Adrenal korteksini (özellikle kortizol salgılayan zona reticularis'i) zedeler ve kortikosteroid sentezini inhibe ettiği eder. Aşırı ACTH salgılanmasına bağlı ikincil adrenokortikal hiperplazinin tedavisi için küçük dozda kullanılabilir.

Trilostan: Pregnonolonu projesterona dönüştüren 3β–hidroksisteroid dehidrojenazı geri-dönüşlü olarak inhibe eder. Bu nedenle mineralokortikoidlerin sentezi yanında, diğer glukokortikoidlerin de sentezini de bozar. Günde 120–480 mg dozunda ağızdan kullanılır. Cushing sendromu tedavisinde etkinliği ve önemi kısıtlıdır, metirapondan daha az etkilidir. Primer aldostekonizmin tedavisinde de kullanılabilir. Postmenopozal meme kanseri tedavisinde estrojen antagonistleri ile tedaviden sonra yineleyen olgularda kullanılabilir.

Siproheptadin: Serotonin $5\text{–}HT_2$ reseptör blokörüdür. Beyinde ACTH salgılanmasının stimülasyonu ile ilgili serotonerjik sistemi baskılamak suretiyle, belirli bazı uyarılara bağlı ACTH ve kortizol salıverilmesindeki artmayı inhibe eder. Kullanılışına Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.1312).

V. Kortikotropin (ACTH)

Ön hipofizden salgılanan ve adrenal korteksinin endokrin fonksiyonunu düzenleyen hormondur. İnsan kortikotropini 398 amino asidden oluşan yaklaşık 4500 dalton molekül ağırlığında bir polipeptiddir. Amino asid sayısı ve sırası diğer memeli türlerinde biraz farklılık gösterir; fakat (N–terminalinden başlayarak) ilk 24 amino asidden oluşan kısım aynıdır.

ACTH (adrenokortikotropik hormon) etkinliği için gerekli minimum yapı ilk 13 amino asidlik kısımdır. İlk yirmidört amino asidden oluşan ve **tetrakozaktid** (veya kosintropin) diye de adlandırılan sentetik ACTH, doğal kaynaklı ACTH'nin yerini ilaç olarak almıştır.

Hipofiz ön lobundaki bazofil hücrelerde, hormon prekürsörü 165 amino asidli bir peptid olan **pro–opiomelanokortin'in** hidrolizi sonucu, ACTH ve β–endorfin birlikte oluşurlar ve depolanırlar (bkz. 54. Konu). Ön hipofizden ACTH salgılanmasına β–endorfin salgılanması da eşlik eder; sonuncu maddenin hormon olarak fonksiyonel önemi henüz yeterince aydınlatılmamıştır.

Cushing hastalığında, ön hipofizden ACTH salgılanmasında primer nitelikte bir artma vardır. Hipofiz dışından kaynaklanan bazı tümörler de aşırı miktarda ACTH salgılayabilirler (ektopik ACTH sendromu). Cushing hastalığındaki aşırı salgılama deksametazon baskılama testine (bkz. s.1099-100) genellikle yanıt verir. Ektopik ACTH sendromunda ise aşırı ACTH ve dolayısıyla aşırı kortizol salgılanması yüksek dozdaki deksametazonla bile baskılanamaz.

Salgının düzenlenmesi: ACTH, ön hipofizden **pulsatil bir şekilde** salgılanır, bu nedenle plazma ACTH düzeyi yaklaşık saatte bir sıçramalar gösterir. Bu pulsatil salgı kalıbı, ACTH salgısındaki **güniçi ritm kalıbının** üzerine binmiştir. Normal bir insanda plazmadaki kortikotropin düzeyinin güniçi ritmine bağlı olarak, kortizol düzeyi de güniçi ritm gösterir (bkz. s. 1081). Güniçi ritm jeneratörü olan nöronlar hipotalamusun muhtemelen **suprakiazmatik nukleus**undadır.

Sentez ve salıverilmesi: Ön hipofizden kortikotropin salıverilme hızı, esas olarak santral sinir sisteminin stimülan etkisi ile adrenal korteksten salıverilen kortizolun inhibitör etkisi arasındaki dengeye bağlıdır. **Sentez ve salıverilmeyi düzenleyen başlıca dört mekanizma vardır: (i) Hipotalamik–pitüviter eksenle adrenal korteks arasındaki negatif feedback inhibisyon:** Kortizol ve diğer glukokortikoid maddelerin plazmadaki düzeyi arttığında hipotalamustan kortikotropin salıverici hormon (CRH) ve ön hipofizden ACTH salgılanması azalır (bkz. 76. Konu). Glukokortikoid ilaçlarla veya ACTH ile yapılan uzun süreli tedavi, **ön hipofizde atrofi** oluşturur. Bunun sonucu ön hipofizden kortikotropin salgılanması azalır. Glukokortikoid düzeyi azaldığında yukardakinin tersi olur. **(ii) Kısa devreli (short loop) feedback:** Bu mekanizma hipofiz ile hipotalamus arasında etkinlik gösterir. Kortikotropin salgılanmasının artması hipotalamustan CRH salgılanmasını azaltır. Kortikotropin salgılanması azaldığında bunun tersi olur. **(iii) Nöral kontrol:** Stres yaratan stimuluslar (ağır infeksiyonlar, genel anestezi, cerrahi girişimler, doğum eylemi, ekzersiz, emosyonel stres, travma, kanama, hipoglisemi, aç kalma, soğuk ortam ve agoni gibi); beyin aracılığı ile hipotalamusta **CRH salıveren nöronları** uyarmak suretiyle ACTH salgılanmasını, bazal salgılanma hızının 10 katma kadar artırabilirler. CRH salıveren nöronlar hipotalamik paraventriküler nukleus'un parviselüler bölümünde yerleşmişlerdir. Akson uçları eminentia media (EM)'de sonlanır. Akson ucundan salıverilen CRH burada **hipotalamohipofizeal portal ven sistemine** girerek ön hipofize ulaşır; orada bazofil hücreleri adenilil siklaz–sAMP sistemini aktive ederek uyarır. EM'nin ön kısmının elektriksel stimülasyonunun ön hipofizden kortikotropin salgılanmasını artırdığı saptanmıştır. Bu yer, SSS'nin diğer yerlerinden gelen impulsların hipotalamohipofizer sistemi etkilemesinde en önemli röle istasyonunu oluşturur. Bu yerin deneysel olarak tahribi ACTH salgılanmasının SSS tarafından kontrolu olanağını ortadan kaldırır. Ruhsal etkinlik ve afektif reaksiyonlarda önemli rol oynayan limbik sistem ve amigdala'nın stimülasyonu da kortikotropin salgısını artırır. Hipotalamusta CRH salgılayan nöronlar üzerinde locus coeruleus'tan gelen bir noradrenerjik yolak ise değişken (duruma göre artırıcı veya azaltıcı) etki yapar. Bu nöronları uyaran ve CRH ve dolayısıyla ACTH salgılanmasını artıran kolinerjik ve enkefalinerjik yolakların varlığı da gösterilmiştir. Uzun süre morfin uygulanması stres etkenleri tarafından ACTH salgılanmasında oluşturulan artmayı inhibe eder. Mezensefalon kesisinin stres reaksiyonunu ortadan kaldırdığı saptanmıştır. Bütün bu bulgular, ACTH salgılanmasının nöral kontrolunun karmaşık bir olay olduğunu düşündürür. **(iv) Adrenal korteks–dışı endokrin kont-**

rol: Bu gruptaki endokrin etkenlerin fizyolojik bakımdan en önemlisi **arjinin–vazopresin (AVP)**'dir. AVP, ACTH salgılanmasının zayıf bir direkt stimülanıdır; fakat CRH'nin stimülan etkisini potansiyalize eder. CRH, hipotalamus dışında, plasentadan gebeliğin üçüncü trimestrinde bol miktarda salgılanır; fakat kanda bir yüksek afiniteli bağlayıcı proteine bağlı olarak inaktif şekilde taşındığından plasental CRH, ACTH salgılanmasını artıramaz. Öte yandan **antijen sataşmasına bağlı olarak** lenfositlerden, makrofaj ve monositlerden ve nötrofil lökositlerden salgılanan **interlökin–1, interlökin–2, interlökin–6** ve **TNF–α** gibi sitokinler hipotalamustan CRH salgılanmasını artırarak ve kısmen de direkt etkileri ile ön hipofiz kortikotrop hücrelerinden ACTH salgılanmasını stmüle ederler.

Fizyolojik ve farmakolojik etkileri

Kortikotropin'in en önemli etkisi, adrenal korteksinde yapılan kortikosteroid sentezini (steroidojenezi) ve bu hormonların salıverilmesini artırması ve ayrıca trofik etkisiyle adrenal korteks dokusunun normal boyutlarda kalmasını sağlamasıdır. Adrenal korteks endokrin hücrelerinde sentez edilen steroid hormonlar, çok az derecede (birkaç dakikalık gereksinime yetecek kadar) depolandıklarından, **salıverilmenin artması sentezin artmasına bağlıdır.** Hormon sentezinin artması, çok cepheli bir etkinin sonucudur. Bu konuya daha önce glukokortikoid hormon salgılanmasının düzenlenmesi bağlamında değinilmiştir.

ACTH, kortizolun ve adrenokortikal androjenlerin sentezinin kontrolunda rol oynayan esas hormondur. Aldosteron sentezinin kontroluna katkısı ikinci plandadır.

Kortikotropin ile yapılan tedavi sırasında meydana gelen tesirlerin çoğu, yukarıda belirtilen kortikosteroid hormonlar aracılığı ile olur. Fakat bu hormonun kortikosteroidler aracılığı ile olmayan **adrenal–dışı etkileri** de vardır (bkz. 9. Baskı 2. Cilt s.1321).

Preparatlar

Tetrakozaktid (tetrakozaktrin): 24 amino asidden oluşan sentetik kortikotropindir. Aşağıdaki 2 preparatı vardır.

Kortikotropin çinko hidroksid süspansiyonu, bu preparatta doğal kortikotropin, çinko iyonu ile kompleks haline sokulmuştur. Uzun etki süreli bir preparattır; sadece i.m. injekte edilir.

Kortikotropin injeksiyonluk solüsyonu, bu preparat doğal kortikotropin'in sudaki şolüsyonudur. Mililitrede 250 μg içeren müstahzarları vardır. İntramüslüker veya ciltaltına injekte edilir. Türkiyede pazarlanmamıştır.

Kullanılışı

Adrenal korteksinin adrenokortikotropine yanıt yeteneği (başka bir deyişle **adrenal rezervi**), plazma veya idrardaki kortikosteroid düzeyini doğal veya sentetik ACTH uygulamasından önce ve sonra ölçmek suretiyle değerlendirilebilir. Bu amaçla yapılan **Thorn testi**nde 25 Ü ACTH veya 250 mikrogram tetrakozaktid i.v. verilir. Plazma kortizol düzeyi injeksiyondan 60 dakika sonra ölçülür. Yirmidört saatlik idrarda 17–hidroksikortikosteroid veya 17–ketojenik steroid miktarında meydana gelen değişme de saptanabilir. Plazma kortizol düzeyinde 10–20 μg/dl değerleri arasında kalan bir miktardaki artma normal kabul edilir. Bunların sayısında belirgin bir azalma olur. Sözkonusu test, ACTH'yi 8 saat süre ile 5 Ü/saat hızında i.v. infüzyonla uygulamak suretiyle de yapılabilir.

Tedavi için kullanılışı: Tetrakozaktid, kortikosteroidlerin alternatifi olarak onlar yerine belirli indikasyonlarda (romatoid artrit, Crohn hastalığı, çeşitli dermatitler, beyin ödemi ve daha birçokları gibi) kullanılmışsa da etkilerinin değişkenliği, zamanla giderek azalması ve öngörülemezliği nedeniyle artık tedavi için kullanılmaz. Bu konuya Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.1321).

YAN TESİRLERİ

En önemli yan tesiri, **alerjik reaksiyonlar**dır (bkz. 7. Baskı 3. Cilt, s. 2477 ve 9.Baskı 2. Cilt s.1322).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. GLUKOKORTİKOİD İLAÇ MÜSTAHZARLARI

1. **Deksametazon müstahzarları:**
   - Dekort Tablet (Deva): 0,5 mg ve 0,75 mg deksametazon, 20 tablet/kutu.
   - Dekort Ampul I.M./I.V. (Deva): 8 mg deksametazon sodyum fosfat/2 ml, 2 ml x 1 ampul/kutu.
   - Deksamet Ampul I.M./I.V. (Osel): 8 mg deksametazon sodyum fosfat/2 ml, 2 ml x 1 ve 100 ampul/kutu.
   - Gadexon Ampul I.M./I.V. (Avicenna Farma): 8 mg deksametazon sodyum fosfat/2 ml, 2 ml x 1 ve 100 ampul/kutu.
   - Onadron Ampul I.M./I.V. (İ.E. Ulagay): 8 mg deksametazon sodyum fosfat/2 ml, 2 ml x 1 ampul/kutu
2. **Hidrokortizon müstahzarları:**
   - a) **Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.**
   - b) **Hidrokortizon asetat içeren, lokal kullanılanlar:**
   - Hipokort Krem ve Pomad (Orva): % 0,5 hidrokortizon asetat, 30 g tüp/kutu.
   - Cortimycine Göz Pomadı (Abdi İbrahim): % 1 hidrokortizon asetat, 5 g tüp/kutu.
   - c) **Hidrokortizon butirat içeren, lokal kullanılanlar:**
   - Locoid Krem, Lipokrem, Merhem (Santa Farma): % 0,1 hidrokortizon bütirat, 30 g tüp/kutu.
3. **Prednizolon müstahzarları:**
   - Deltacortril Tablet (Pfizer): 5 mg prednizolon, 20 tablet/kutu.
   - * **Prednizolon asetat müstahzarları:**
   - Pred Forte Steril Oftalmik Süspansiyon (Allergan): % 1 prednizolon asetat, 5 ml şişe/kutu.
   - Predni-POS Oftalmik Süspansiyon (Biem): % 1 prednizolon asetat, 10 ml şişe/kutu.
   - Blephamide Oftalmik Süspansiyon (Allergan): % 0,2 prednizolon asetat ve % 10 sulfasetamid sodyum, 5 ml şişe/kutu.
   - Heksakorton Krem (Orva). % 0,5 prednizolon asetat, 30 g tüp/kutu.
   - * **Prednizolon fosfat müstahzarları:**
   - Norsol Forte Steril Göz ve Kulak Damlası (Bilim): % 1 prednizolon sodyum fosfat, 5 ml şişe/kutu.

* **Prednizolon metasülfobenzoat müstahzarları:**
- Otimisin Kulak Damlası (Hüsnü Arsan): % 0,33 prednizolon metasülfobenzoat ve % 2,2 pantokain,10 ml şişe/kutu.

4. Metilprednizolon müstahzarları:
- Prednol Tablet (Mustafa Nevzat): 4 mg ve 16 mg metilprednizolon, 20 tablet/kutu.

* **Metilprednizolon sodyum süksinat:**
- Metilprednizolon Ampul I.M./I.V. (VEM): 15,78 mg, 125 mg ve 250 mg metilprednizolon sodyum süksinat, 5 ampul/kutu; 40 mg metilprednizolon sodyum süksinat, 10 ampul/kutu.
- Prednol-L Ampul I.M./I.V. (Mustafa Nevzat): 20 mg, 40 mg ve 250 mg metilprednizolon sodyum süksinat, 1 ampul/kutu.

* **Metilprednizolon asetat:**
- Depo-Medrol Enjektabl Flakon (Pfizer): 40 mg metilprednizolon asetat/ml, 1 ml x 1 flakon/kutu.

* **Metilprednizolon aseponat:**
- Advantan Krem, Pomat, Yağlı Pomat, S Çözelti, M Losyon (Intendis): % 0,1 metil prednizolon aseponat, krem (30 g tüp/kutu) , pomat (30 g tüp/kutu), yağlı pomat.(15 g tüp/kutu), çözelti (20ml şişe/kutu), losyon (50g tüp/kutu).

5. Betametazon ve esterlerinin müstahzarları:
- Brumeton Göz Damlası (Bio-Gen): 1 mg Betametazon ve 100 mg sülfasetamid sodyum/ml, 5 ml şişe/kutu.
- Celestone Chronodose Ampul I.M. (Merck Sharp & Dohme): 3 mg betametazon sodyum fosfat ve 3 mg betametazon asetat /ml, 1ml x 1 ampul/kutu
- Diprospan Ampul I.M. (Merck Sharp & Dohme): 5 mg betametazon dipropiyonat ve 2 mg betametazon sodyum fosfat, 1ml x 1 ampul/kutu.
- Diprolene Krem, Pomad (Merck Sharp & Dohme): % 0,05 betametazon dipropiyonat, 15 g tüp/kutu
- Celestoderm-V Krem (Merck Sharp & Dohme): % 0,1 betametazon valerat,15 g tüp/kutu.

6. Deflazakort müstahzarları:
- Flantadin Tablet (Sanofi Aventis): 6 mg deflazakort, 20 tablet/kutu; 30 mg deflazakort, 10 tablet/kutu.

7. Triamsinolon asetonid müstahzarları:
- Kenacort-A Ampul İ.M./Intraartikuler Retard Ampul (Deva): 40 mg triamsinolon asetonid / ml, 1ml x 1ampul/kutu.
- Sinakort-A Ampul İ.M. (İ.E.Ulagay): 40 mg triamsinolon asetonid/ ml, 1 ml x1ampul/kutu.

8. Flukortolon müstahzarları:
- Ultralan-Oral Tablet (Bayer): 5 mg ve 20 mg flukortolon, 10 tablet/kutu.
- Ultralan Krem (Intendis) : % 0,25 flukortolon pivalat ve % 0,25 flukortolon kaproat, 20 g tüp/kutu.
- Ultralan Pomat (Intendis) : % 0,25 flukortolon ve % 0,25 flukortolon kaproat, 20 g tüp/kutu.
- Ultralan Crinale Solüsyon (Intendis): % 0,5 flukortolon pivalat ve % 1 salisilik asit, 20 ml şişe/kutu.

9. Parametazon asetat müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

10. Beklometazon dipropionat müstahzarları:
- Beklazon Krem ve Pomad (Bilim): % 0,025 beklometazon dipropionat, 30 g tüp/kutu.
- Beklazon Losyon (Bilim): % 0,025 beklometazon dipropionat, 50 ml şişe/kutu.
- Rinoclenil Nazal Sprey (Chiesi): 100 mcg beklometazon dipropionat, 200 doz şişe/kutu.

11. Budesonid müstahzarları:
- Bkz. 52. konu

12. Flutikazon propionat müstahzarları:
- Bkz. 52. konu

13. Diflukortolon valerat müstahzarları:
- Impetex Krem (Deva): % 0,1 diflukorotolon valerat ve % 1 klorkinaldol, 10 g tüp/kutu.
- Temetex Krem, Merhem (Deva): % 0,1 diflukorotolon valerat, 10 g tüp/kutu.
- Temetex Forte Merhem (Deva): % 0,1 diflukorotolon valerat, 10 g tüp/kutu.
- Travocort Krem (Intendis): % 0,1 diflukortolon valerat ve % 1 izokonazol nitrat, 15 g tüp/kutu.

14. Fiumetazon pivalat müstahzarları:
- Locacortene-Vioforme Krem (Vitalis Sağlık): % 0,02 flumetazon pivalat ve % 3 kliokinol, 30 g tüp/kutu.

15. Klobetazon bütirat müstahzarları:
- Eumovate Krem, Merhem (GlaxoSmithKline): % 0,05 klobetazon bütirat, 50 g tüp/kutu.

16. Klobetazol propiyonat müstahzarları:
- Dermovate Krem, Merhem (GlaxoSmith Kline): % 0,05 klobetazol propiyonat, 50 g tüp/kutu.
- Dermovate Saç Losyonu (GlaxoSmith Kline): % 0,05 klobetazol propiyonat, 25 ml şişe/kutu.
- Psovate Merhem (Kurtsan): % 0,05 klobetazol propiyonat, 50 g tüp/kutu.
- Psovate Saç Losyonu (Kurtsan): % 0,05 klobetazol propiyonat, 25 ml şişe/kutu.

17. Flusinolid müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

18. Halometazon müstahzarları:
- Sicorten Krem (Vitalis Sağlık): % 0.05 halometazon, 30 g tüp/kutu.

19. Halsinonid müstahzarları:
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

20. Mometazon furoat müstahzarları:
- Elecon Pomat (Merck Sharp & Dohme): % 0,1 mometazon furoat, 30 g tüp/kutu.
- Elecon Losyon (Merck Sharp & Dohme): % 0,1 mometazon furoat, 30 ml şişe/kutu.
- Elosalic Pomat (Merck Sharp & Dohme): % 0,1 mometazon furoat ve % 5 salisilik asid, 45 g tüp/kutu.
- Nasonex Aqueous Nasal Spray (Merck Sharp & Dohme): 50 mcg mometazon furoat /püskürtme, 18 g şişe/kutu.
- M-Furo Krem, Merhem (Orva): % 0,1 mometazon furoat, 30 g tüp/kutu.
- M-Furo Losyon (Orva): % 0,1 mometazon furoat, 30 g şişe/kutu.

II. MİNERALOKORTİKOİD İLAÇ MÜSTAHZARLARI

1. Dezoksikortikosteron asetat müstahzarları:
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.

2. Fludrokortizon asetat müstahzarları:
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.

III. KORTİKOTROPİN (ACTH) MÜSTAHZARLARI

1. Tetrakozaktid müstahzarları:
- Synacthen-Depot Ampul İ.M. (Novartis): 1 mg tetrakozaktid/ml, 1ml x1 ampul/kutu.

IV. DİĞER İLAÇ MÜSTAHZARLARI

1. Aminoglutetimid müstahzarları:
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.

2. Metirapon müstahzarları:
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.

3. Spironolakton müstahzarları:
- Bkz: 48. Konunun sonu.

79. Konu
TİROİD İLAÇLARI:
TİROİD HORMONLARI, ANTİTİROİD İLAÇLAR, TİROTROPİN VE TİROTROPİN SALIVERİCİ HORMON

S. Oğuz Kayaalp ve Alper Gürlek

Giriş • I. Tiroid Hormonları • İyod Dengesi ve Tiroid Hormonlarının Biyosentezi • Kanda Bulunuşları ve Eliminasyonları • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Tiroid Fonksiyon Bozuklukları • Hipotiroidizm • Tirotoksikoz, • Tiroid Hormon Preparatları • Yan tesirleri • Kontrendikasyonları • Kullanılış • II. Antitiroid İlaçlar • 1. Tiyoüre Türevleri • İlaçlar ve Farmakokinetik Özellikleri • 2. İyodür • 3. Radyoaktif İyod • 4. İyodür Girişini İnhibe Eden İlaçlar • Hipertiroidizmin Tedavisi • III. Tirotropin • IV. Tirotropin Salıverici Hormon (TRH) • Müstahzar Örnekleri •

I. Tiroid Hormonları

Tiroid bezi, boyunda krikoid kıkırdak ve trakeanın önünde yerleşmiş olup ağırlığı erişkinde 15–20 g kadardır. Fonksiyonel birimleri, içi kolloid ile dolu olan 15–500 μm çapındaki küresel **foliküllerdir.** Folikülün çeperi tek sıralı folikül hücrelerinden oluşur. Bu hücrelerin hemen yakınında seyrek olarak serpiştirilmiş ve kalsitonun salgılayan **parafoliküler hücreler** bulunur. Folikül hücreleri yapı ve nitelikleri bakımından birbirine benzeyen, aralarında sadece kantitatif fark bulunan iki hormon salgılar. Bunlar **triiyodotironin** (T_3) ve **tiroksin** (T_4, tetraiyodotironin)'dir. T_3'ün gravimetrik etki gücü T_4'ünkinden daha fazladır; bu nedenle daha ufak miktarı ile daha fazla miktardaki T_4'e eşit etkinlik gösterir. Aralarında etkililik (efikasite, etki maksimumu) bakımından fark yoktur. Bezi oluşturan foliküllerin tek katlı epitel hücreleri, adı geçen hormonları büyük moleküllü bir glikoprotein olan **tiroglobulin** şeklinde sentez ederler. Bu madde **herbiri yaklaşık 2500 amino-asid rezidüsü içeren, 330 kilodalton'luk iki altbirim**den oluşan büyük bir proteindir; yapıca benzeri olan asetilkolinesteraz gibi bir serin proteazdır. Tiroglobulin sentezi, hücrenin ribozomlarında olur ve sentez edilen tiroglobulin sitoplazmadan veziküller içindeki kolloide **parsiyel ekzositoz olayı** ile transfer edilir ve onun içinde depo edilir. Kolloid esas olarak tiroglobulinden oluşan koyu kıvamlı bir jeldir. Sözü edilen depo, fizyolojik koşullarda yaklaşık 100 günlük gereksinime yetecek hormon içerir. Kolloid içindeki tiroglobulin tiroidin total ağırlığının yaklaşık %75'ini oluşturur. Sistemik dolaşıma tiroid hormonlarının salgılanabilmesi için, folikül hücreleri apikal (lumene bakan) yüzlerinden endositoz olayı ile kolloid taneciklerini içlerine alırlar ve orada proteolizle tiroglobulinden T_3 ve T_4'ü serbest hale getirirler; sonra bu hormonları olasılıkla pasif difüzyonla bazal yüzlerinden perifoliküler kapilerler içine salgılarlar (Şekil 79.1). Tiroid bezi, hormonlarını büyük ölçüde ve uzun süre depo eden tek endokrin bezdir.

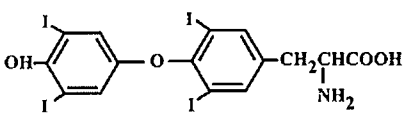
Bu iki hormonun ana yapısını oluşturan tironin'dir; bu yapının, teorik olarak iki molekül tirozin amino asidinden birinin alifatik zincirini kaybedip diğeri ile oksijen köprüsü oluşturmak suretiyle birleşmesi sonucu meydana geldiği kabul edilir. Tirozin, amino asidler içinde iyoda karşı belirgin afinitesi olan tek amino asiddir. Bir protein iyodlandığı zaman iyod atomu onun tirozil rezidülerine bağlanır (iyodlanma, "iodination") ve sonuçta proteinin peptid zinciri içindeki tirozil rezidüleri monoiyodotirozil (MİT) veya diiyodotirozil (DİT)'e dönüşürler. T_4, tiroglobulin molekülü içinde iki diiyodotirozil residüsünün, T_3 ise bir diiyodotirozil rezidüsü ile bir monoiyodotirozil residüzünün kenetlenmesi sonucu oluşur.

Tersiyer yapısı bakımından bir globüler protein olan tiroglobulin'in toplam yaklaşık 110 tirozin rezidüzünden sadece yüzeye yakın olanları iyodlanır; diğerleri iyodlanmaz. Diyette yeterli iyod alınan coğrafi bölgelerde tiroglobulin molekülünde yaklaşık 7 MİT ve 5 DİT bulunur; ilave olarak ikişer molekül DİT'in kenetlenmesi ile oluşmuş ortalama 2 molekül T_4 vardır. T_3 molekülü ise her tiroglobulin molekülünde bulunmaz; ortalama her üç molekülden birinde bir tane bulunur. Tiroksin'in ağırlığının %65'ini, triiyodotironin'inkinin %60'ını iyod oluşturur.

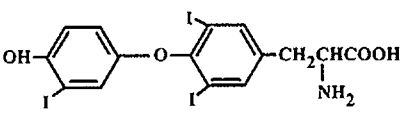
Tiroid bezinin parafoliküler hücreleri fonksiyonları yönünden folikül hücrelerinin salgıladığı hormonlara hiç benzemeyen bir hormon olan kalsitonin salgılar. Bu hormon, kalsiyum metabolizmasını etkilediği için paratiroid ile birlikte 80. Konuda sunulmuştur.

İyod dengesi ve tiroid hormonlarının biyosentezi

İyod dengesi: Tiroid bezi vücuttaki iyod dengesi ile yakın bir ilişki içinde işlev yapar. Vücuda iyod girişi yere ve zamana göre büyük değişiklikler gösterdiği halde dolaşımdan tiroidin çektiği ve oraya hormon şeklinde salıverdiği iyod miktarı oldukça sabittir. Diyet içinde alınan iyodun başlıca kaynakları su ve besinler içinde doğal olarak bulunan ve onlara topraktan geçen iyod ve iyodürlerdir.



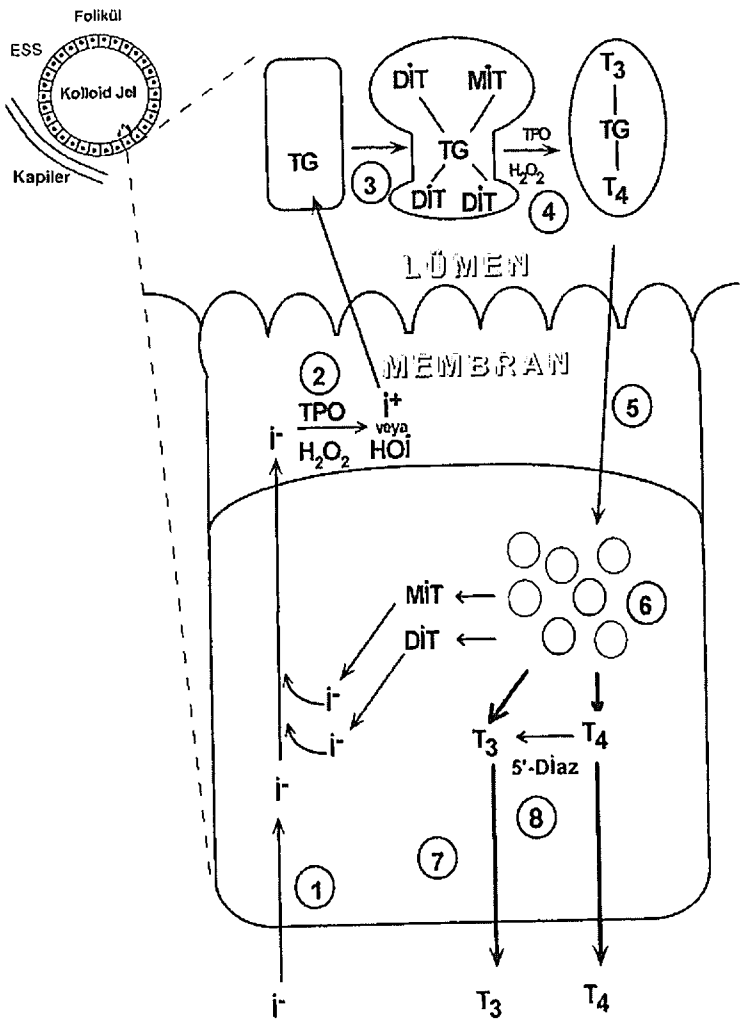
Tiroksin (T_4)



Triiyodotironin (T_3)

Günlük minimum iyodür gereksinimi yaklaşık 75 μg'dır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiye ettiği 100.000 kısım sodyum klorür +1 kısım potasyum iyodür veya potasyum iyodat içeren **iyotlu tuz** günde 10 g alınırsa bu miktarı (100 μg potasyum iyodür (76 μg iyodür eşdeğeri)/gün) karşılar. Bazı ülkelerde yemek tuzundan başka ekmek de iyodca zenginleştirilmiştir. Bu uygulamaların yapıldığı ve beslenmenin miktar ve çeşit bakımından yeterli olduğu gelişmiş ülkelerde günlük iyod alımı 500 μg dolayındadır. Ayrıca, iyotlu antiseptikler (cilde povidon iyod veya tentürdiyod sürülmesi gibi), iyodürlü ekspektoranlar, lipiodol ve benzeri birçok radyo-opak ilaç, amiodaron ve diğer bazı iyodlanmış ilaçlar şeklinde de iyod alımı olabilir.

İyodürler mide-barsak kanalından tamamiyle absorbe edilirler ve vücudun **ekstraselüler iyodür havuzuna** girerler. Bu havuzda toplam 250 μg kadar iyodür bulunur; buna karşılık tiroid içindeki miktar **(tiroid havuzu)** 8000 μg kadar iyod içerir. Diyetle alınana ilave olarak, periferik dokularda tiroid hormonlarının deiyodinasyonu sonucu günde 60 μg kadar iyodür oluşur, bunun 48 μg'ı ekstraselüler havuza katılır; karaciğerde oluşanın 12 μg'ı ise aşağıda değinildiği gibi safra ile atılır. Tiroid bezinden inorganik iyodür şeklinde sızmak suretiyle günde yaklaşık 60 μg kadar iyodür ekstraselüler havuza katılır. Ekstraselüler havuzdan iyodürün kaybı başlıca, böbreklerden atılma ve tiroide alım (uptake) suretiyle olur. Tiroid'in alım yaptığı iyodür fizyolojik koşullarda oldukça sabit olup günde 120 μg kadardır. Ekstraselüler havuza diyetten veya endojen kaynaklardan katılan iyodürün kalan kısmı böbreklerden glomerüler filtrasyon suretiyle atılır, glomerüler filtrat içindeki iyodürün bir kısmı tübüler reabsorpsiyona uğrar. Renal iyodür klerensi 30–40 ml/dak kadardır ve atılma hızı serum iyodür düzeyinden büyük ölçüde bağımsız görünmektedir. Böbrekten atılan günlük iyodür miktarı, diyetle günlük alınana yaklaşık olarak eşittir. Karaciğer hücrelerinde deiyodinasyon sonucu oluşan iyodürün 12 μg kadarı safra içinde barsaklara atılır ve oradan feçesle dışarı atılır. Diyetle az iyodür alındığında tiroidin payının, diyetle alınan miktara oranı **(tiroidin fraksiyonel alımı)** artar; diyetle alman arttığında ise bu oran azalır. Sözkonusu oran radyoaktif iyodür uptake (RİU) testi ile belirlenebilir. Vücuttaki en büyük iyod havuzunu içeren (8000 μg) tiroid bezinde, iyod esas olarak tiroglobulin şeklinde yani organik iyod olarak bulunur. Bu havuzun turnover'i oldukça yavaştır; çünkü tiroid bezi günde, bu havuzdaki miktarın yaklaşık %1'inden biraz fazlasına uyan 100–120 μg iyodu T_4 ve T_3 şeklinde dolaşıma salgılar. Büyük kısmı dolaşan kan içinde ve az bir kısmı dokularda, tiroid hormonları şeklinde bulunan **hormonal iyod havuzunda** 600 μg kadar iyod bulunur.



Şekil 79.1. Tiroid folikül hücresi içinde ve folikülü dolduran jelde hormon biyosentezinin basamakları ve salgılanma (sol üst köşede bir folikülün yapısı gösterilmiştir).

1. Folikül hücresinin iyodür uptake'i. 2. İyoda dönüşüm. 3. Tiroglobulin (TG) molekülünde iyodun organikleşmesi (MİT ve DİT gibi iyodotirozinlerin oluşumu) 4. MİT ve DİT'in TG içinde kenetlenmesi sonucu T_3 ve T_4 oluşumu. 5. Kolloidin (TG'nin) rezorpsiyonu. 6. TG'nin folikül hücresi içinde endopeptidazlar ile proteolizi sonucu T_3, T_4, MİT ve DİT açığa çıkması. 7. T_3 ve T_4 salgılanması. 8. T_4'den tiroid folikül hücresi içinde, 5'-deiyodinaz (5'-Diaz) tarafından kısmen T_3 oluşturulması.

Açıklamalar: DİT: diiyodotirozin, HİO: hipoiyodöz asid, MİT: monoiyodotirozin, TG: tiroglobulin, TPO: tiroid peroksidazı, ESS: ekstraselüler sıvı. Propiltiourasil ve metimazol, 2,3,4 ve 8 numaralı olayları inhibe eder.

Hormon biyosentezi: Tiroidin folikül hücreleri içinde hormon biyosentezi, aşağıdaki basamaklar üzerinden olur:

1) Plazmadan iyodür iyonlarının hücre içine alımı (uptake) ve **konsantre edilmesi:** İyodürlerin folikül hücresi içine girişi aktif transport şeklinde olur ve sonuçta bu iyonlar hücre içinde konsantre edilirler. Bu olaya iyod uptake'i adı verilir. Follikül hücresine girer girmez iyodür tiroglobulinle birleşir, böylece organik iyoda dönüşür; kalan kısmı hücreden sızarak ekstraselüler sıvıya döner Giriş ve çıkış dengeye eriştiğinde, plazmadaki ve tiroid hücresi içindeki inorganik iyodür arasında bir **konsantrasyon gradiyenti** olur (T:P oranı); organikleşmiş iyod bu gradiyente direkt bir katkıda bulunmaz ve organikleşme, aksine, gradiyenti azaltıcı yönde çalışır. Organikleşme ilaçla bloke edilirse iyodürün hücre içinde, plazmaya göre 500 kez kadar konsantre edilebildiği bulunmuştur. Patolojik olarak hücrede iyodun organikleşmesinin bozulduğu olgularda, eğer perklorat'la uptake bloke edilirse hücreden dışarıya büyük ölçüde iyodür deşarjı olur. Bu olay önceden radyoaktif iyod verilerek yapılan perklorat deşarj testinin esasını teşkil eder. Tiyosyanat da iyodür deşarjını artırır.

Tiroidin iyodür uptake'i başlıca iki mekanizma ile düzenlenir: (i) **Ekstrinsik mekanizma:** Tirotropin (TSH) iyodür uptake'ini stimüle eder, hipofizektomi ise inhibe eder. (ii) **İntrinsik mekanizma:** Tiroid folikül hücresi içindeki iyod ve iyodür miktarı azaldığında iyodür uptake'i hızlanır; bu miktar arttığında ise hız düşer. İyod uptake'indeki değişme hücrede iyodürün organikleşme hızını değiştirir. Bu olay da **tiroid hormonu sentezinin otoregülasyonu**na katkıda bulunur. Şöyle ki deney hayvanlarına veya insana kısa sürede giderek artan miktarlarda iyodür verilirse, plazma iyodür düzeyi progresif bir şekilde artar. Öte yandan, tiroid bezine girip orada organikleşen iyodür miktarı devamlı bir yükselme değil, **bifazik değişme** gösterir. Başlangıçta, tiroidde organikleşen iyodür miktarı artar, fakat belirli bir maksimum plazma iyodür düzeyinden sonra tiroide girip orada organikleşen iyod miktarı ve tiroksin sentezi azalır ve hormon sentez hızı düşer. Artan iyodür dozuna karşılık tiroidde iyodun organikleşmesinin azalmasına ve tiroksin sentezi olayının veriminin düşmesine **Wolff–Chaikoff bloku veya tesiri** denilir. Böylece tiroid akut olarak verilen fazla iyodu reddeder ve aşırı hormon sentezi önlenir. Bu blokun deney hayvanında meydana geldiği kritik serum iyodür konsantrasyonu 15–20 μg/dl'dir. Blok kısa süreli (birkaç gün) olur ve iyodür sürekli verilirse iyodürün inhibitör etkisine adaptasyon gelişir; birkaç gün sonra sentez, **inhibisyondan kurtulur** (escape). Kurtulmanın, sürekli iyodür verildiğinde iyodür uptake'inin azalmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. İnsanda bu bloğu tetikleyen tavan iyodür konsantrasyonu daha yüksek gözükmektedir. Bu nedenle, dışardan iyod alınmasındaki artma çok fazla değilse, insanda normal tiroid bezinde bu blok oluşmaz. Sözkonusu bloğun, tiroid hücresinde iyodür konsantrasyonu arttığı zaman, organikleşmede işe yarayan **oksidlenmiş reaktif iyod formu**nun iyodürle kompleks yapıp tirozini iyodlamada işe yaramayan bir iyod formuna dönüşmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. İnsanda **Wolff–Chaikoff bloğuna duyarlık bazı durumlarda artar** ve blok kolayca meydana gelir. Bu durumlar şunlardır: a) tiroid hücresinde iyod tuzaklanmasının arttığı Graves–Basedow hastalığı, TSH ile stimülasyon veya iyod organikleşmesinin bozulması, b) propiltiyourasil ve benzeri ilaçlarla tedavi sırasında olduğu gibi hücrede iyodun organikleşmesinin bozulması ve c) Hashimoto hastalığı. Bu durumlarda iyodürler uzun süre verilirlerse guvatr ve hipotiroidizm oluşabilir.

Diyetle yetersiz miktarda iyodür alındığı zaman yukardakinin aksi olur; şöyle ki TSH'den bağımsız (intrinsik) bir mekanizma ile, tiroidin günlük alınan miktar içindeki payı (fraksiyonel uptake) artırılır ve hormon sentezi hiç olmazsa bir süre normal düzeyde sürdürülür.

Fazla iyodür alımının, Wolff–Chaikoff bloğundan ayrı olan ve folikül hücrelerinde sentezin yanında, hormon salgılanması olayının da doğrudan (direkt) inhibe edilmesi şeklinde **ikinci bir inhibitör etkisi** vardır. Bu etki iyodür tuzları ilaç olarak alınmaya başlandığında hemen başlar ve ilaç kesildiğinde kaybolur. Sözkonusu etki hipertiroidizm halinde belirginleşir. Salgılanma üzerindeki bu direkt etki hemen başladığı halde, fazla iyodür alınmasının Wolff–Chaikoff bloğu şeklinde hormon sentezi ve dolayısıyla salgılanması üzerinde yaptığı indirekt inhibitör etki, depolanmış tiroglobulinden bir süre daha, normal düzeyde hormon salıverilmesi nedeniyle haftalarca sonra ortaya çıkar.

Normal bir insanda normal bir diyetle beslenme halinde **plazmada iyodür konsantrasyonu** 0.2–0.4 μg/dl'dir.

2) İyodürün iyoda dönüşümü ve organikleşmesi (organifikasyon veya iyodinasyon): İyodür iyonları hücre içinde H_2O_2 varlığında **tiroid peroksidazı (TPO)** yardımıyla atomik iyoda oksidlenir. Bu olay için ortamda bulunması gereken hidrojen peroksid, NADPH'ye bağımlı–sitokrom C redüktaz tarafından oluşturulur. İyodürden oluşan atomik iyod türü, **iyodinium** (I^+) şeklinde reaktif durumdadır ve enzim ile kompleks yapmıştır (TPO–I^+). Bu şekildeki iyod kolayca tirozil rezidülerine bağlanır ve onları **iyodotirozil rezidüleri (MİT ve DİT)** haline getirir. İyodun oksidlenmesi ile oluşan diğer bir ara ürün hipoiyodöz asiddir. Reaktif iyodun, tirozil rezidülerine bağlanmasında tirozin iyodinaz adlı bir enzimin rol oynadığı ileri sürülmüşse de bunun gerekliliğine inanılmamaktadır. İyodürü reaktif iyoda dönüştüren tiroid peroksidazı enzimi, folikül hücrelerinin apikal membranında yerleşmiştir ve tiroglobulinin iyodlanması bu membran bölümünde olur.

İyodürün tiroid peroksidazı tarafından oksidlenmesi, tiyoüre ve imidazol türevi antitiroid ilaçlarla (propiltiourasil gibi) inhibe edilir. TSH bu olayı pek etkilemez; fakat iyodun organikleşmesini hızlandırır. Hashimoto tiroiditinde TPO'ya karşı otoantikor gelişir ve enzimin çalışmasını engeller.

3) İyodotirozinlerin kenetlenmesi: Tiroglobulin molekülü içinde oluşan MİT ve DİT'in ne şekilde kenetlenerek T_3 ve T_4 haline geçtiklerinin mekanizması tam olarak bilinmez. En fazla tutulan görüşe göre kenetlenme intramoleküler olur; şöyle ki iyodotirozinler daha **tiroglobulin** molekülü içinde iken tiroid peroksidazı tarafından reaktif şekle dönüştürülürler ve böylece tiroglobulin'in tersiyer

yapısı içinde yanyana gelmiş iki DİT birleşerek bir T_4 molekülü oluşturulur; aynı şekilde bir MİT ile bir DİT birleştirilerek bir T_3 molekülü oluşturulur. Diğer bir görüşe göre, kenetlenme intermoleküler biçimde olur; şöyle ki DİT tiroglobulinden ayrılarak sitoplazmada tirozin transaminaz ve **tiroid peroksidazı** tarafından reaktif duruma getirilir ve sonra diğer bir tiroglobulin molekülü içindeki bir DİT veya MİT ile birleşir. Görüldüğü gibi tiroid peroksidazı hem önceki basamakta olduğu gibi, iyodotirozinlerin oluşmasında ve hem de onlardan iyodotironinlerin (tiroid hormonlarının) oluşmasında önemli rol oynar.

Tiroid bezinde, iyodotirozinlerin kenetlenmesi düzeyinde etkinlik gösteren **otoregülasyon mekanizması** da vardır. Diyetle iyodür alınmasının yetersiz olduğu durumlarda, tiroglobulin molekülü içinde MİT ve daha fazla derecede olmak üzere DİT rezidülerinin sayısı azalır ve MİT/DİT oranı artar. Bu durumda tiroid, toplam miktarı azalmış, fakat, T_3'ten zengin bir hormon karışımı salgılar. T_3'ün biyolojik etkinliği, T_4'e göre daha fazla olduğu için total hormon etkinliğindeki azalma telafi edilmiş olur.

Bundan önceki basamağı yani tirozin'in iyodlanmasını inhibe eden ilaçlar, aynı şekilde tiroid peroksidazı tarafından yapılan iyodotirozinlerin kenetlenmesi olayını da inhibe ederler.

Hormon salgılanması: Tiroglobulin molekülü içinde sentez edilen tiroid hormonları bu büyük molekül içinde, folikül hücrelerinden folikülleri dolduran **kolloid (jel) içine** geçerek depolanırlar. Daha önce belirtildiği gibi depolanan hormonun salıverilmesi için, tiroglobulin moleküllerinin kolloidden tekrar folikül hücresine dönmesi ve orada proteolitik parçalanma sonucu tiroksin ve triiyodotironin'in serbest hale geçmesi gerekir. Tiroglobulin, kolloid tanecikleri şeklinde endositoz olayı ile folikül hücrelerinin apikal yüzünden sitoplazma içine alınır. Orada lizozomlar içindeki proteazlar tarafından hidroliz edilen tiroglobulin'den T_4 ve daha az miktarda T_3 salıverilir. Bu hormonlar hücrenin bazal yüzünden perifoliküler kapiler içine pasif difüzyonla salgılanırlar. Hücre içinde proteoliz sırasında tiroglobulinden iyodotirozinler de salıverilir ve bunlardan **iyodotirozin deiyodinazlar** tarafından iyod koparılır ve iyodüre dönüştürülür. Bu şekilde oluşan iyodür kısmen aynı yerde tiroglobulin'in iyodlanması için kullanılır, fakat kalan kısmı hücreden dışarı sızarak dolaşıma karışır. Tiroid hormonlarının kana salıverilmesi, TSH tarafından kontrol edilir. Tiroglobulin'in az bir kısmının hücreden dışarı atıldığı ve lenf damarları yoluyla kana karıştığı sanılmaktadır. Günde ortalama **100 µg tiroksin ve 50 µg tiriiyodotironin salıverildiği** bulunmuştur. Salıverilen tiroksin'in bir kısmı plazma ve dokularda molekül başına bir iyod kaybederek triiyodotironin'e dönüşür. **T_3'ün yaklaşık yarısı bu şekilde oluşur.**

Tiroid hormon salgılanmasının deneysel koşullarda katekolaminler (adrenalin, noradrenalin ve dopamin) tarafından artırıldığı bulunmuştur. Tiroid bezindeki arteriyollerin ve folikül hücrelerinin etrafında noradrenerjik ve Vİ-Perjik sinirlerin varlığı gösterilmiştir. VİP de tiroid hormon salgılanmasını artırır. İnsanda katekolamin injeksiyonu veya feokromositoma, tiroid fonksiyonunu belirgin bir şekilde etkilemez. ACTH ve glukokortikoidler farmakolojik dozlarda TSH salgılanmasını inhibe ederek iyod uptake'ini, tiroidden hormon salgılanmasını ve plazma düzeyini azaltırlar. Öte yandan Addison hastalığında plazma TSH düzeyinde yükselme ve hipotiroidizm durumu gelişebilir.

Gebelik sırasında, tiroid hipertrofiye uğrar ve hormon salgısı artar; T_3 ve T_4 düzeyi ilk trimestrede iki katına kadar çıkar. Bu durum, hCG (insan koryonik gonadotropini) tarafından tiroidin stimüle edilmesine bağlıdır. Plazmada bağlı fraksiyon yanında, serbest fraksiyon da artar. Bağlı fraksiyondaki artma kısmen, plazma TBG düzeyinin aşırı salgılanan estrojenler tarafından artırılmasına bağlıdır. İkinci ve üçüncü trimestrelerde hormon düzeyi, gebelik öncesi değerlere düşer.

Biyosentezin TSH tarafından kontrolu: Ön hipofizin tirotrof hücreleri tarafından **pulsatil (darbeli) bir şekilde** salgılanan TSH hormonu, tiroidde kendine özgü reseptörler aracılığı ile adenilil siklazı stimüle ederek hormon biyosentezini ve salgılanmasını artırır. TSH'nin tiroidde etkilediği olaylar biyosentez bölümünde belirtilmiştir. Tiroid folikül hücreleri bir **otoregülasyon** mekanizması ile TSH'ye duyarlıklarını ayarlayabilirler. Bunun, hücrenin iyod içeriği arttığında ortaya çıkan bir organik iyodlu ara ürünün, TSH reseptör stimülasyonunun membran adenilil siklaz aktivitesinde yaptığı artmayı inhibe etmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. Sözkonusu otoregülasyon mekanizması nedeniyle, aynı miktar TSH'nin yeterli süre injeksiyonu, diyette fazla iyodür alan deney hayvanlarında, yetersiz iyodür alanlardakine göre çok daha hafif guvatr yapar.

Fazla miktarda tiroid hormonu salgılanırsa ön hipofizden TSH salgılanması bir negatif feedback mekanizma ile frenlenir. Buna daha önce 76. Konuda değinilmiştir. Ön hipofizdeki tirotrof hücrelerde ve beyindeki nöronlarda T_4, özgül bir deiyodinaz (tip II 5'–deiyodinaz) enziminin yardımıyla hızlı bir şekilde T_3'e dönüşür; fizyolojik koşullarda bu hücrelerin tiroid hormonları tarafından etkilenmesi (TSH salıverilmesinin inhibisyonu), esas olarak T_3 tarafından yapılır. T_4 dönüşmeden de TSH salgılanmasını inhibe edebilir; fakat T_3'e göre 10 kez daha yüksek dozda verilmesi gerekir. Ön hipofiz hücrelerindeki T_3 konsantrasyonu ile plazmanın T_3 konsantrasyonu arasında yakın bir ilişki yoktur; başka bir deyişle serum T_3 düzeyini ölçerek sözkonusu kritik hücrelerdeki T_3 düzeyi öngörülemüz. Fakat T_4 ile yerine koyma tedavisi gören hipotiroidizmli hastalarda tiroid hormonları tarafından TSH salgılanmasının inhibisyonunun, serum T_4 düzeyi ile yakın bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Öte yandan beyin ve hipofiz dışında kalan diğer hedef dokuların fizyolojik yanıtları, serumdaki T_4 düzeyinden ziyade T_3 **düzeyi ile paralellik gösterir;** hastalarda tiroid hormon etkinliğinin klinik göstergeleri de serum T_3 konsantrasyonu ile yakın korelasyon gösterir. Tiroid bezi dışında **T_4'ün T_3'e dönüşümü** hedef hücre içinde 5'–deiyodinaz enzimi tarafından yapılır.

Ön hipofizden TSH salgılanması, tiroid hormonlarından başka, TRH tarafından da kontrol edilir. Hipotalamustan salgılanan ve portal vasküler sistem aracılığı ile ön hipofize gelen bu hormon hipofizin tirotrof hücrelerinde

kendine özgü reseptörleri aktive ederek TSH ve ayrıca prolaktin salgılanmasını artırır, bu olaya fosfoinozitid hidrolizinin artırılması sonucu hücrede oluşan DAG ve $İP_3$ (bkz. 76. Konu) aracılık eder. Tiroid hormonları, tirotrof hücrelerin TRH'ya duyarlığını azaltarak TSH salgısının negatif feedback inhibisyonunu sağlarlar; ayrıca TRH salgılanması düzeyinde de bir etkilerinin olması tartışmalı bir konudur. TRH salgılanması pulsatil şekilde olur. Hipotalamik hormonlardan somatostatin ve dopamin, hipofizden TSH salgılanmasını tonik inhibitör etki altında tutarlar; bu nedenle antidopaminerjik ilaçlar (haloperidol gibi) TSH salgılanmasını artırırlar. Suprafizyolojik dozda glukokortikoid ilaç verilmesi, TSH salgılanmasını kısmen inhibe eder.

Kanda bulunuşları ve eliminasyonları

T_3 ve T_4 plazmada %99'dan fazla bir oranda bağlanmış durumda bulunur. İlkinin serbest fraksiyonu % 0.3 oranında, ikincininki ise % 0.02 oranındadır. Hormonal etkinlik gösteren kısım serbest fraksiyondur. T_3 diğer hormona oranla daha fazla serbest durumda olduğu için daha fazla etkinlik gösterir; fakat öte yandan daha çabuk parçalanır. Bu hormonlar proteinlere geri-dönüşlü bir şekilde bağlanırlar. Plazmadaki T_4 konsantrasyonu normal durumda 4–11 μg/dl (ortalama 8 μg/dl veya 100 nM*) kadardır; T_3 konsantrasyonu ise 80–180 ng/dl, ortalama 1.8 nM kadardır. O halde plazmada T_4, T_3'e göre çok daha fazla miktarda bulunur.

Bu hormonların büyük bir kısmının plazmada bağlandığı protein, **tiroksin bağlayıcı globülin (TBG)** denilen globulin türüdür. Bu globulin'in miktarı az (yaklaşık 2 mg/dl), fakat hormona karşı afinitesi çok fazladır. Molekül ağırlığı 5 kilodalton olan karaciğer kaynaklı bir glikoproteindir. Plazmadaki tiroid hormonlarının yaklaşık %70'ini bu protein bağlar. T_4'ün yaklaşık %20'si **tiroksin bağlayıcı prealbümin** denilen diğer bir protein türüne bağlıdır. Triiyotironin bu proteine hemen hemen hiç bağlanmaz. T4'ün %10'u ve T_3'ün %30'u **plazma albüminine** bağlanır. Son iki protein türüne karşı hormonların afinitesi TBG'ye karşı olduğundan çok daha düşüktür. T_3 ve T_4'ün afiniteleri arasında da fark vardır. Her üç protein türüne karşı da T_4 daha fazla afinite gösterir, daha sıkı bağlanır. Bu nedenle T4'ün metabolik klerensi ve eliminasyon hızı, T_3'ünkine göre çok daha düşüktür. Nadir olarak görülen bir durum olan, genetik defekte bağlı kısmi veya tam TBG eksikliğinde, plazma total tiroid hormonu düzeyi düşüktür; fakat genel metabolik durum normaldir.

Serumda proteinlere bağlı tiroid hormonlarının bir göstergesi olarak eskiden **proteine bağlı iyod (PBİ)** değeri kabul edilirdi. Bu değer plazmadaki tiroid hormonlarının (özellikle tiroksinin) miktarı yanında doğal iyodoproteinlerin miktarını da gösterir. Doğal iyodoproteinler iyodun kovalent bağla bağlandığı özel proteinler olup tiroidit, guvatr ve tiroid kanseri gibi durumlarda plazmada belirirler. Dışardan iyodlu ilaçlar alındığında PBİ değeri artar. Bu değer, yukarıda belirtilen niteliği nedeniyle serumdaki tiroid hormonu düzeyinin yanıltıcı bir göstergesi olabilir. Tiroidin hiperfonksiyonu ve hiperplazisi halinde PBİ değeri yükselir. **Tiroid fonksiyonunun göstergesi olarak** günümüzde serum total T_4 ve T_3 düzeyi, T_3–rezin uptake değeri ve duruma göre **TSH konsantrasyonu** ölçülür.

Gebelerde TBG düzeyi, artan estrojen düzeyi nedeniyle, yaklaşık iki kez yükselir. Oral kontraseptif ilaç kullananlarda da benzer şekilde yükselme olur. Fakat serbest fraksiyonun oranı azaldığı için vücutta tiroid hormon etkinliği artmaz. Androjenler, PBİ üzerinde estrojenlerinkine göre aksi yönde etki yaparlar. TBG düzeyinde meydana gelen değişikliklerin yanılmaya yol açmasını önlemek için, serum total T_3 veya T_4 düzeyi ile birlikte, **TBG'nin doygunluğunun derecesini gösteren "T_3–rezin uptake" (kısaca T_3 uptake)** ölçümünün de yapılması tavsiye edilir.

T_3 ve T_4 karaciğerde iyodlarını kısmen kaybetme (deiyodinasyon), oksidatif deaminasyon ve konjügasyon suretiyle biyotransformasyona uğrarlar. **Deiyodinasyon, tip I ve tip II iyodotironin 5'–deiyodinazlar ve iyodotironin 5–deiyodinaz (tip III deiyodinaz)** tarafından yapılır. Tip I enzim selenyumlu bir proteindir. T_4'ün hem iç ve hem de dış (fenolik) halkasındaki iyodu koparır, onu kısmen T_3'e dönüştürür ve propiltiyourasille inhibe edilir; tiroid, karaciğer ve böbrekte bulunur. Bu tip enzim hipertiroidizm durumlarında indüklenir, hipotiroidizm halinde, ise sentezi azaltılır. Tip II sadece dış halkadaki iyodu koparır ve onu T_3'e dönüştürür; beyin, hipofiz ve sıçanda kahverengi (termojenik) yağ dokusunda bulunur. Vücutta tip I enzimle oluşan T_3'ün %20'den azı, tiroid içinde, geri kalanı ise başta karaciğer olmak üzere diğer dokularda meydana gelir. Kanda dolaşan T_3'ün %80'i T_4'ün tiroid dışında T_3'e dönüşmesi sonucu oluşan hormondur. Tip III enzim, T_4'ün iç halkasındaki iyod atomunu koparır ve T_4'ü, **ters (reverse) T_3 (rT_3)**'e dönüştürür. rT_3 pratik olarak inaktif bir metabolittir. Tip III enzimi cilt, plasenta ve beyinde bulunur. Salgılanan T_4'ün 1/3'ünden fazlası rT_3'e dönüştürülür ve bu olay hemen hemen tümüyle tiroid dışında olur. Ayrıca, T_3 ve rT_3, deiyodinazlar tarafından 3, 3'–diiyodotironin'e dönüştürülür. Tiroid hormonlarının diğer bir metabolik yolağını oluşturan **oksidatif deaminasyon** (karboksilasyon) sonucu, T_4 ve T_3'ten sırasıyla **tetraiyodotiroasetik asid (TETRAC) ve triiyodotiroasetik asid (TRIAC)** meydana gelir; bunlar zayıf da olsa hormonal etkinlik gösterirler. Tiroid hormonlarının deiyodinasyon ve deaminasyon ürünleri fenolik hidroksil grubu üzerinden glüküronik asid veya sülfatla **konjüge edilirler.** Glüküronat konjügatları karaciğerden safra içinde ve sülfat konjügatları böbrekten idrar içinde atılır. T_4'ün vücuttaki **yarılanma ömrü** oldukça uzundur (7 gün). Bu süre hipotirodizm halinde uzar (9–10 gün); hipertiroidizm halinde ise kısalır (3–4 gün). T_3'ün eliminasyonu daha hızlıdır; **yarılanma ömrü** yaklaşık 1 gün kadardır. Bu iki hormonun vücutta dağıldığı hacimler de farklıdır. T_4 esas olarak plazmada bulunur. T_3 ise daha çok dokularda (özellikle çizgili kaslar ve böbreklerde) toplanır ve dağılım hacmi T_4'ünkinden daha geniştir. T_3 bezden salgılandıktan veya dışardan ilaç olarak verildikten sonra dolaşımdan T_4'e oranla beş kez daha hızlı bir şekilde ekstraselüler sıvıya geçer.

* nM: nanomolar, μM (mikromolar)'ın binde biri.

İnsanda aşırı miktarda tiroid hormonu verilmesi tip I 5'–deiyodinaz I aktivitesini artırır, hormon eksikliğinde ise aktivite azalır. Hormon düzeyindeki artma, tip II 5'–deiyodinaz etkinliğinde ters yönde değişme yapar. Fazla iyod içeren iki ilaç, amiodaron (antiaritmik) ve iyopanoik asid (radyokontrast ilaç) 5'–deiyodinaz'ın iki şeklini de inhibe ederler, TSH düzeyini yükseltirler ve tiroid fonksiyon testlerini bozarlar. Glukokortikoidler, beta–blokörler ve propiltiourasil tip I enzimi inhibe eder.

FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Tiroid hormonları, vücutta bütün hücrelerin gelişmesi ve normal çalışması için gerekli temel biyolojik olaylar üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak etkilidirler. Hücrelerde çeşitli metabolik olayların normal düzeyde meydana gelmeleri bu hormonlara bağlıdır. Dolaylı etkilerinin önemli bir bölümü diğer hormonların salgılanma ve yıkılma hızlarını ve ayrıca hedef hücrelerin hormonlara duyarlığını düzenlemek suretiyle oluşturulur. Tiroid hormonlarının eksikliğinde hücre metabolizması yavaşlar, fazlalığında ise aşırı düzeye çıkar. Tiroid hipofonksiyonu **doğuştan varsa veya gelişme dönemi içinde olmuşsa** somatik ve mental gelişme belirgin şekilde geri kalır. **Erişkinlerde** ise hipofonksiyonun en göze çarpan belirtisi **metabolizma hızının düşmesi**dir. Buna ilave olarak letarji, apati, nabızda yavaşlama, soğuğa duyarlık, barsak hareketlerinin azalması ve kabızlık, saç dökülmesi ve plazma kolesterol düzeyinin yükselmesi gibi belirtiler ortaya çıkar.

Hipofonksiyona bağlı olarak erişkinlerde ortaya çıkan belirtiler, dışardan tiroid hormonu verildiğinde ortadan kalkar ve hatta tersine çevrilir. Örneğin, bazal metabolizma, nabız sayısı ve barsak hareketliliği normal kimselerinkine göre daha fazlalaşır; kolesterol düzeyi, normal kimselerdeki değerin altına düşer; sıcağa karşı duyarlık ve soğuğa karşı dayanıklılık oluşur. Tiroid hipofonksiyonu olan bebeklerde ve çocuklarda tedaviye erken başlandığı taktirde, somatik büyümedeki ve mental gelişmedeki gerilik geri-dönüşsüz duruma geçmeden düzeltilebilir. Tiroidektomi yapılmış yavru deney hayvanlarında gelişme üzerindeki hızlandırıcı etkinin, bazal metabolizmayı değiştirmeyen ufak dozlarda bile meydana geldiği gösterilmiştir.

Serum T_3 düzeyi yaşlanma ile hafif azalır. Bu, tiroid hormon düzeyinde net bir azalma anlamına gelmez. Olasılıkla yaşlılıkta sık görülen hastalık sonucu T_4'ün T_3'e dönüşümündeki bir azalmaya bağlıdır. TRH injeksiyonu ile oluşturulan TSH salgılanması yanıtına bakarak yaşlı kimselerde tiroid fonksiyonlarının azalmadığı sonucuna varılmıştır.

T_3 ve T_4, etkilerinin **niteliği yönünden birbirine benzerler,** fakat niceliği yönünden fark gösterirler. Şöyle ki: (i) T_3, T_4'e oranla, etki türüne göre değişmek üzere 3–8 kez daha güçlü (gravimetrik olarak) etkinlik gösterir. (ii) T_3 çabuk etki yapar, maksimum etkisi tedaviye başlandıktan 48 saat sonra başlar; fakat devam süresi kısadır. T_4'ün etkinliğinin daha geç başlaması ve daha düşük olması nedeniyle tiroidin esas hormonunun T_3 olduğu ve T_4'ün onun öncülü (prekürsörü) olduğu kabul edilir.

Hücre düzeyindeki etkileri, reseptörleri ve etki mekanizması: Tiroid hormonlarının hedef hücrelerdeki etkilerinin büyük bir kısmı, hücre çekirdeği içindeki reseptörler aracılığı ile meydana gelen **genomik etkiler**dir. Diğer bazı etkilerini **mitokondriler içindeki reseptörler** aracılığı ile yaparlar. Nükleer tiroid hormon reseptörü, tüm steroid hormon reseptörlerini ve retinoik asid reseptörünü içine alan bir reseptör superfamilyasının üyesidir; bu tür reseptörler esas olarak **gen transkripsiyonu modülatörü** niteliğindedir.

Yukarıda belirtildiği gibi, reseptörün **doğal ligandının** T_3 olduğuna ve T_4'ün öncül (prohormon) olarak işlev yaptığına inanılmaktadır. Steroid reseptörlerinden farklı olarak, T_3 reseptörü hormon bağlanmadan önce yani serbest iken de çekirdeğe sıkı olarak bağlanmış durumdadır. Bu bağlanma histon–olmayan bir asidik protein üzerinden olur. Reseptör proteininin sentezi c–erbA α ve β genleri tarafından kontrol edilir ve bu genlerin klonlanması yapılmıştır. Tiroid hormon reseptörlerinin (TR),α_1, β_1 **ve** β_2 **alttipleri** belirlenmiştir. Bunlar sırasıyla 410, 461 ve 465 amino asid rezidüsü içerirler.

Nükleer T_3 reseptörünün bağlama kapasitesi düşüktür (mg DNA başına 1 pmol), fakat T_3'e yüksek afinite gösterir. Şöyle ki T_3'e karşı afinite sabitesinin 2–5 x 10^{11} x M^{-1} olduğu kestirilmiştir; T_4'e afinitesi yaklaşık 10 kez daha düşüktür. Nukleus içine giren tiroid hormonu tarafından bu reseptörlerin aktivasyonu, özel genlerin transkripsiyonunu hızlandırarak özel mRNA'lar aracılığı ile yapısal ve fonksiyonel özel hücre proteinlerinin sentezini artırır. Bu arada hormonun, hücrelerde **büyüme hormonu reseptörlerinin** sentez hızını ve sayısını artırdığı bulunmuştur. Tiroid hormonlarının bazı proteinlerin sentezini *in vitro* ortamda kısa bir süre içinde artırmaya başladıkları gösterilmiştir. Oysaki transkripsiyon düzeyindeki bir etkiye bağlı protein sentezi artması geç başlar. Bu ve diğer kanıtlar, tiroid hormonlarının protein sentezini ribozomlardaki çeviri (translasyon) olayını hızlandırmak suretiyle de artırdıklarını göstermiştir.

Tiroid hormonu reseptörlerinin ikinci yerleşme yeri **mitokondrilerin iç membranı**dır; buradaki reseptörlerin lipoprotein yapısında oldukları sanılmaktadır. Bu hormonlar bazı hücre türlerinde **mitokondrilerin oksidatif metabolizmasını**, oksijen tüketimini ve dolayısıyla oksidatif fosforilasyon olayını (ATP oluşumunu) artırırlar. Hücrede oksidasyonun artmasında mitokondrilerin sayısının artması ve her bir mitokondri içindeki oksidasyon yapan birimlerin sayısının artması rol oynar. Tiroid hormonları bazı organların (beyin, testis ve dalak gibi) hücrelerinde oksidasyonu ve oksijen tüketimini artırmazlar; mitokondrilerde yaptıkları yapısal değişikliklerin bazılarını bu yerlerde oluşturmazlar.

Hücre membranında Na^+ ve K^+ değiştokuşundan sorumlu bir aktif transport mekanizmasının esasını oluşturan **Na^+, K^+ –ATPaz** yani sodyum pompasının tiroid hormonları tarafından indüklenerek (sentezi artırılarak) etkinliği artırılır. Bu durum hücrede ATP kullanımını artırır. Yukarıda mitokondriler düzeyinde meydana geldiği belirtilen oksijen tüketimindeki artmanın kısmen bu olaya bağlı ikincil

bir etki olduğu sanılmaktadır. Şöyle ki memelilerin çeşitli dokularının çoğunda oksijen tüketiminin yaklaşık %40'ının, ATP üretmek ve böylece, adı geçen enzimin normal çalışmasını desteklemek için kullanıldığı bulunmuştur.

Bazı **hedef hücrelerin membranı üzerinde** tiroid hormonları için yüksek afiniteli, fakat düşük kapasiteli bağlanma yerlerinin varlığı gösterilmiştir. Bunların **sitoplazma membranı üzerinde yerleşmiş T_3 reseptörleri** olması olasıdır. Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu, kalsiyuma bağımlı olarak sAMP düzeyinin hücre içinde arttığını ve hücre içine glukoz ve amino asid girişindeki artmanın bu olaya bağlı olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Bu **non–genomik etkiler** hemen başlar ve protein sentezi gerektirmez. Tiroid hormonlarının aktin polimerizaryonu üzerinden hücrelerin sitoarşitektürü'nü etkiledikleri de gösterilmiştir.

Aşağıda belirtildiği gibi, tiroid hormonları myokard hücresi membranında beta–adrenoseptörlerin sıklığını artırırlar. Diğer hücrelerde ise bu reseptörlerin sayısını değiştirmeksizin, onlar aracılığı ile çeşitli etkenlerin adenilil siklazı aktive etmesi olayını potansiyalize (veya amplifiye) ettikleri gösterilmiştir. T_3'ün bir hipofiz hücre dizisinde büyüme hormonu sentezine aracılık eden mRNA'nın konsantrasyonunu artırdığı bulunmuştur.

Somatik ve mental gelişme üzerindeki etkileri: Yukarıda belirtildiği gibi bebeklik ve daha sonraki dönemlerde somatik ve mental gelişmenin yeterli düzeyde sürdürülebilmesi için tiroid hormon salgısının normal düzeyde olması gerekir.

Tiroid hormonları fötusun gelişmesi için de çok önemlidirler; bunların eksikliğinde özellikle fötal sinir sisteminin ve iskelet sisteminin gelişmesi bozulur. Annenin tiroid hormonları plasentayı, fötusun gereksinimine yetecek derecede aşamaz; bu nedenle fötus kendi tiroidinin sentez ettiği hormona önemli ölçüde bağımlıdır. İntrauterin dönemde ve bebeklikte gelişen hipotiroidizm mental retardasyon ve cüceliğin eşlik ettiği **kretinizme** yol açar. Tiroid hormon eksikliği çocuklarda daha sonra gelişirse mental retardasyon daha az belirgin olur ve hastalığın ana belirtisi, lineer büyüme bozukluğu olur.

Gelişme çağındaki bireylerde büyüme, esas olarak büyüme hormonunun etkisi altında cereyan eder; fakat tiroid hormonları bulunmadığı takdirde büyüme hormonunun etkinliği azalır. Bu etkileşme, tiroid hormonlarının hedef hücrelerde **büyüme hormonu reseptörü yapımını artırmalarına** bağlı olabilir.

Oksijen tüketimi ve ısı oluşumuna etkileri: Tiroid hormonları gerek *in vivo* ve gerekse de *in vitro* koşullarda dokuların oksijen tüketimini artırırlar; buna **kalorijenik etki** adı verilir. Bu etkileri birkaç saatlik veya birkaç günlük bir latent periyoddan sonra ortaya çıkar; bu süre T_3 ile, T_4 ile olana göre, daha kısadır. Bir latent periyoddan sonra oluşması, kalorijenik etkinin, hiç olmazsa kısmen, nükleer T_3 reseptörleri üzerinden kalorijenezle ilişkili enzim sentezinin artırılmasına bağlı olduğunu düşündürür. Kalorijenik etki, tiroid hormonları tarafından membrandaki Na^+, K^+'a–bağımlı ATPaz'ın stimülasyonu ile büyük ölçüde ilişkilidir. Bu enzimin, hücrenin tükettiği total oksijenin büyük kısmını harcadığı bulunmuştur. Tiroid hormonlarının myokardı stimüle etmesi, kalorijenik etkinin yaklaşık % 30–40'ından sorumludur. Yukarıda açıklanan mitokondriler üzerindeki etki de kalorijenik etkiye katkıda bulunur.

Kalorijenik etkinin klinik uygulamadaki nesnel bir göstergesi **bazal metabolizma** (daha anlamlı adıyla **metabolizma hızı**) değeridir. Bu değer vücudun istirahat halindeki oksijen tüketim hızını gösterir. Tiroid hormonları, metabolizma hızını yükseltirler. Bu etkiye bağlı tipik bir belirti aşırı terleme ve sıcağa dayançsızlıktır.

Protein metabolizması üzerindeki etkileri: Tiroid hormonları fizyolojik düzeyde salgılandıkları zaman ya da hipotiroidizm'li hasta veya deney hayvanlarına ufak dozda verildikleri zaman protein sentezini artırırlar. Büyüme üzerindeki olumlu etkileri kısmen protein sentezini artırmalarına bağlıdır. Protein metabolizması üzerindeki etkileri **bifaziktir**; şöyle ki yüksek dozda verildiklerinde veya hipertiroidizm olgularında protein sentezini inhibe ederler ve protein yıkımını (katabolizmayı) artırırlar. Protein sentezindeki artma kısmen enzimlerin sentezinde artma şeklinde kendini gösterir. Mitokondri üretimini artırırlar.

Glukoz metabolizması üzerindeki etkileri: Glukoz metabolizması ile ilgili olayların pekçoğunu etkilerler. Bu etkiyi genellikle başta insülin ve katekolaminler olmak üzere diğer hormonların glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini modifiye etmek suretiyle dolaylı olarak yaparlar. Fizyolojik dozda, insülin'in etkinliğini potansiyalize ederek glukoz ütilizasyonunu (hücrelere glukoz girişini) ve karaciğerde glikojen sentezini artırırlar. Bu etkileri de bifaziktir. Yüksek dozlarda verildiklerinde veya aşırı miktarda salgılandıklarında katekolaminlerin ve glukagonun etkinliğini artırırlar; böylece glikojenolizi ve glukoneojenezi stimüle ederler ve hiperglisemi oluştururlar. Tiroid hormonları glukozun barsaktan absorpsiyon hızını ve onun yağ dokusu ve kaslar tarafından alımının (uptake'inin) hızını artırırlar. İnsülin'in yıkımı üzerinde de etkilidirler; yüksek dozda, insülin yıkımını artırırlar. Diyabetlide insülin gereksinimini artırırlar. Hipotiroidizm halinde insülin yıkımı azalır. Hipertiroidizm'li hastalarda insüline duyarlık genellikle azalır; hipotiroidizmde ise duyarlık artar.

Lipid metabolizması üzerindeki etkileri: Tiroid hormonları kolesterol ve trigliseridlerin sentez, mobilizasyon ve yıkılmalarını da yaygın bir şekilde etkilerler. Yüksek dozda verildiklerinde mobilizasyon ve yıkılma üzerindeki stimüle edici etkileri, sentezi artırıcı etkilerine genellikle üstün gelir. Hipertiroidizm halinde lipid türlerinin çoğunun depo edilen miktarı azalır ve plazmadaki düzeyleri düşer; hipotiroidizmde ise bunun tersi görülür. Lipolizi uyarmaları, yağ dokusu hücrelerinde adenilil siklaz enziminin lipolitik etkisine aracılık eden sAMP'nin yıkımına neden olan fosfodiesterazı inhibe etmelerinden ileri gelir. Lipoliz sonucu serbest yağ asidi ve gliserol gibi substratların artması, hücrelerde oksidasyonun hızlandırılmasına katkıda bulunur. Aynı nedenle, karaciğerde ve yağ dokusunda trigliserid sentezini artırabilirler.

Kolesterol metabolizması üzerinde çeşitli etkileri vardır. Karaciğer hücrelerinde kolesterol sentezini artırırlar;

fakat sentez edilen kolesterolun safraya itrahını ve safra asidlerine dönüşümünü de hızlandırırlar. Ayrıca hücrelerin apoprotein reseptörlerinin (bkz. 44. Konu) yapımını artırarak, kolesterol taşıyan düşük dansiteli lipoproteinlerin (DDL'lerin) hücrelere girişini ve orada yıkımını da hızlandırırlar. Böylece belirgin **hipokolesterolemi** oluştururlar.

Vitamin metabolizması üzerindeki etkileri: Tiroid hormonları, enzim sentezini artırmaları ve metabolik olayları hızlandırmaları nedeniyle, hücrelerin koenzimler ve bunları oluşturan vitaminlere olan gereksinimini artırırlar. Hipertiroidizm olgularında suda–çözünen vitaminlerin (tiamin, riboflavin, B_{12} ve C vitamini gibi) ütilizasyonu artar ve doku düzeyleri düşer. Öte yandan aynı durumda, bazı vitaminlerin koenzim şekline dönüşümü azalabilir. Piridoksin'in piridoksal –5– fosfat (kodekarboksilaz)'a ve nikotinamidin NAD ve NADP'ye dönüşümü hipertiroidizm halinde azalır; fakat riboflavin'in flavin nükleotidlerine dönüşümü hızlandırılır.

Hipertiroidizm'de A vitamini gereksinimi artar ve doku düzeyi düşer. Tiroid hormonları, besinler içinde alınan karotenlerden A vitamininin (retinol) oluşumu ve A vitamininin retinada fonksiyonel türevi olan retinen'e dönüşümü için gereklidir. Hipotiroidizm halinde karoten metabolize edilemez ve vücut sıvılarında biriktiğinden cilt rengini sarıya çevirir.

Sempatik sinir sistemi ile ilişkileri ve kardiyovasküler "sempatomimetik" etkileri: Hipertiroidizm halinde veya ilaç olarak tiroid hormonu verildiğinde sempatik sinirlerin deşarj frekansında gerçekte bir artma olmaz; fakat hastalık belirtilerinden veya hormonun yan tesirlerinden bazıları, sempatik aşırı etkinlik oluştuğu izlenimini verir niteliktedir (taşikardi, terleme ve hiperglisemi gibi). Tiroid hormonları, esas olarak, bazı dokuların **sempatik uyarılara duyarlığını fazlalaştırırlar;** böylece sempatik sistemin kendi içindeki etkinliğini değiştirmeksizin, bazı efektör yapılar üzerindeki etkinliğini artırırlar. Bunun oluşmasını açıklayabilecek aşağıdaki bulgular elde edilmiştir: (i) Deney hayvanlarında bir süre tiroid hormonları verilerek oluşturulan deneysel hipertiroidizm, **kalpte β_1–adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu (sayısını) artırır;** tiroidektomi ise bu reseptörlerin sayısını azaltır. Damar düz kaslarının β_2–reseptörlerinin sayısını değiştirmezler. Hipertiroidizmli olgularda beta–adrenerjik reseptör blokörleri, kalpteki hiperaktiviteyi ve gözkapağı retraksiyonunu (geri çekilmesini) düzeltirler. (ii) Tiroid hormonları adenilil siklazın, yağ dokusu ve karaciğerde adrenaline ve glukagona duyarlığını da artırırlar; buna dayanarak hormon reseptörleri ile adenilil siklaz arasındaki G proteinleri aracılığı ile olan etkileşmenin tiroid hormonları tarafından kolaylaştırıldığı ileri sürülmüştür. Tiroid hormonlarının katekolaminlerle diğer post–reseptör basamaklarda da aditif veya fasilite edici yönde etkileşip etkileşmediği (fosfodiesterazın inhibisyonuna bağlı sAMP düzeyinin artması hariç) bilinmemektedir. İlginç olarak, hipertiroidizmde, α–adrenerjik reseptörlerin duyarlığında belirgin bir artma olmaz ve periferik damar rezistansı artmaz; fakat bazı olgularda kalp debisinin artmasından ileri gelen hipertansiyon oluşabilir.

Tiroid hormonlarının myokard üzerinde kontraktilitede artmaya yol açan, beta–adrenerjik reseptörle ilişkili postreseptör olaylardaki değişmelerden bağımsız etkileri de vardır. Şöyle ki myokard hücresinde α–myozin ağır zincirinin ve Ca^{2+}- ATPazın ekspresyonunu artırırlar.

Hipertiroidizm olgularında veya aşırı dozda tiroid hormonu verilenlerde **hiperdinamik kalp sendromu** oluşur. Kalbin metabolizması, oksijen tüketimi, atış hızı, kontraktilitesi, atış hacmi ve debisi artmıştır. **Atriyum fibrilasyonu eğilimi** gelişir; ektopik atışlar olabilir.

Hematopoieze etkileri: Tiroid hormonları, olasılıkla dokuların oksijen utilizasyonunu artırmaları sonucu, eritropoiezi artırırlar. Ayrıca eritrositlerin 2,3–difosfogliserat konsantrasyonlarını yükselterek O_2'nin hemoglobinden ayrılmasını artırırlar ve dokulara O_2 verilmesini kolaylaştırırlar.

Endokrin sisteme etkileri: Yukarıda değinildiği gibi, tiroid hormonlarının indirekt etkilerinin önemli bir bölümü, diğer hormonlarla ilgili etkilerine bağlıdır. Steroid hormonların eliminasyonunu hızlandırırlar; buna bağlı olarak onların sentez hızında ikincil artma yaparlar. Bu etkiler sonucu kortizolun plazma düzeyinde değişme olmaz. Vücutta insülin, paratiroid hormonu, prolaktin, LH ve FSH etkinliğinin normal düzeyde sürdürülmesini sağlarlar. Bazı etkenlere bağlı (hipoglisemi gibi) büyüme hormonu salgılanması, kısmen tiroid hormonlarının kontrolu altındadır ve hipotiroidizm halinde azalır.

TRH ve TSH salıverilmesi üzerine etkileri: T_3 ve T_4 hipotalamustan TRH (tirotropin salıverici hormon) salıverilmesini ve hipofiz ön lobundan TSH salıverilmesini inhibe ederler (negatif feedback inhibisyon) (bkz. s.1111 ve 76. Konu). Bu nedenle, guvatrı küçültürler ve tiroid bezinin $^{131}İ$ uptake'ini inhibe ederler. Tiroid bezinin folikül hücrelerinde yassılaşma ve atrofi oluşturabilirler.

Diğer etkileri: Bunlardan en belirgini **mide–barsak motilitesi** üzerine olandır. Hipertiroidizm'de barsak motilitesi artar: aşırı defekasyon ve bazen diyare oluşabilir. Hipotiroidizm halinde ise sıklıkla motilitede azalma olur ve hastalar konstipasyondan yakınırlar. Tiroid hormonları, hipoksi ve hiperkapninin **solunum merkezi** üzerindeki uyarıcı etkisinin normal düzeyde sürdürülebilmesi için gereklidir. Hipotiroidizm, bu nedenle hipoventilasyona yol açar. Tiroid hormonları **kemiklerin** hem oluşumunu ve hem de rezorpsiyonunu artırırlar ve kemik turnover'ini hızlandırırlar. Bu nedenle hipertiroidizmde bazen hiperkalsemi, ve özellikle postmenopozal kadınlarda osteoporoza eğilim ortaya çıkabilir. **Çizgili kasların** gevşeme hızını artırırlar; bu nedenle hipotiroidizmde Achilles tendon refleksinin gevşeme dönemi uzar.

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Hipotiroidizm

Tiroidin oluşmaması veya tiroidde hormon sentez ve salıverilmesinin konjenital bozukluğu gibi nedenlerle fötal yaşamdan itibaren hormon yokluğu, **kretinizm** denilen hipotirodizm türünü meydana getirir. Bu olgularda zamanla çeşitli şekil bozuklukları ve fiziksel ve mental gelişmede

gerilik ortaya çıkar; hastalar cüce kalırlar. Çocukluk döneminde başlayan hipotiroidizmde de fiziksel ve mental gelişmede gerilik olur; fakat konjenital tipte olduğu kadar belirgin değildir. Primer hipotiroidizmde serum TSH düzeyi yükselmiş, T_3 ve T_4 düzeyi düşmüştür.

Hipotiroidizmin erişkin tipi **miksödem** adını alır. Tiroidektomi, tiroidit, otoimmün hastalık (Hashimoto tiroiditi gibi) veya radyoaktif iyodla tiroidin tahrip edilmesi gibi tiroiddeki primer bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkar. Nadiren sekonder hipotiroidizm (hipotalamusta TRH sentez ve salıverilmesindeki bozukluğa bağlı) şeklinde olur. Hipotiroidizmde güçsüzlük, fiziksel ve mental etkinliklerde yavaşlama, apati, letarji, ciltte ve ciltaltında anormal bir şekilde glikozaminoglikanların toplanmasına bağlı şişme, göz kapağı ödemi, terlemenin azalması ve ciltte kuruma, bazal metabolizmada düşüklük, bradikardi, konstipasyon, anemi, soğuğa duyarlılık ve saç dökülmesi gibi belirtiler gelişir. Ödem başta olmak üzere diğer klinik bulgular sekonder tipte, primere göre daha az belirgindir. Miksödem tedavi edilmezse ağırlaşır ve miksödem komasına yol açar.

Hipotiroidizmin sık görülen hafif bir şekli diyetle eksik iyod alınmasına bağlı ve bazen diyetle doğal guvatrojen maddelerin alınmasına bağlı bir endemik hastalık olan **basit guvatr**'dır. Belirli bazı ilaçların (bkz. s. x1264) uzun süre kullanılmasına bağlı olarak iyatrojenik hipotiroidizm de oluşabilir.

Hipotiroidizm ve guvatr'ın bazı ülkelerde sık görülen bir şekli **kronik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)**'dir. Bu, otoimmün bir hastalıktır ve kadınlarda erkeklerden 4 kez daha fazla görülür.

Tirotoksikoz

Tiroid hormonlarının aşırı miktarda salgılanmasına ve dokuların aşırı miktarda hormona maruz kalmasına bağlı bir klinik sendromdur. Olguların pekçoğunda tiroid bezinin hiperaktivitesine bağlıdır; bu şekline **hipertiroidizm** denilir. Seyrek olarak ektopik dokulardan salgılanma, veya aşırı miktarda tiroid hormonunu ilaç olarak alma sonucu ortaya çıkar. **Hipertiroidizm çeşitli şekillerde olur** (difüz toksik guvatr, toksik mültinodüler guvatr, aşırı-çalışan tek nodül ve aşırı-salgılayan tiroid gibi). Tirotoksikozun en sık görülen şekli, Avrupada Basedow hastalığı ve Anglosakson ülkelerinde Graves hastalığı diye adlandırılan **difüz toksik guvatr** (Graves–Basedow hastalığı) ve bir de toksik nodüler guvatr'dır. Birinci hastalıkta, hipertiroidizme ilave olarak **infiltratif oftalmopati ve dermatopati (tibia önünde ciltaltına mukopolisakkarid infiltrasyonuna bağlı pretibial miksödem)** de vardır. Oftalmopatinin oto–immün bir hastalık olduğu genellikle kabul edilir; fakat hipertiroidizmin tamamlayıcı parçası mı, yoksa ayrı bir antite mi olduğu belli değildir. Graves–Basedow hastalığında ve daha seyrek olarak toksik mültinodüler guvatr olgularında, tirotoksikozun şiddetlenmesine bağlı **tiroid krizi** veya **tiroid fırtınası** denilen akut acil bir tablo ortaya çıkabilir. Folliküler tiroid kanseri de nadiren hipertirodizm durumu oluşturabilir.

Hipertiroidizm'de plazmada T_4:T_3 oranı değişkendir ve genellikle normalden farklıdır. Eğer T_3, T_4'e oranla belirgin şekilde daha fazla artmışsa bu klinik duruma **T_3 tirotoksikozu** adı verilir. Bu durumda bazen T_4 düzeyi normal sınırlar içinde olabilir. T_3 tirotoksikozunun, kan hormon düzeyi hariç, diğer semptom ve işaretleri ve tedavisi yönünden diğer hipertiroidizm şekillerinden bir farkı yoktur. T_3 tirotoksikozu, iyod eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür.

Hipertiroidizmin başlıca belirtileri bazal metabolizmada artma, guvatr, kilo kaybı, taşikardi, palpitasyon, aşırı terleme, sıcağa dayanıksızlık, anksiyete, sinirlilik, tremor, güçsüzlük, dispne ve iştah artmasıdır. Graves–Basedow hastalığında, yukarıda belirtildiği gibi, onlara ilave olarak retrobülber dokunun infiltrasyonuna bağlı ekzoftalmos ve diğer oftalmolojik bozukluklar ile seyrek olarak infiltratif cilt bozuklukları görülür.

Graves–Basedow hastalığı otoimmün nitelikli bir hastalıktır. Tiroid folikül hücrelerinin membranlarındaki bazı kritik makromoleküllere (TSH reseptörleri ve onun çevresindeki diğer makromoleküllere) karşı aşırı miktarda antikor oluşmuştur. Bunlar IgG sınıfı immünoglobülinlerdir; **tiroid stimüle edici immünoglobülinler (TSİ)** diye adlandırılırlar ve olguların yaklaşık % 80'inde plazmada bulunurlar. Bu antikorların etkinlikleri bakımından çeşitli türleri vardır. Bunların kaynağının tiroid bezi içindeki lenfositler olduğu sanılmaktadır. Sözkonusu hastalıkta olguların yaklaşık %50'sinde plazmada varolduğu gösterilen **uzun etkili tiroid stimülatörü** (LATS, long–acting thyroid stimulator) adlı madde, bu spesifik antikorların bir türüdür. Benzer nitelikte ve belki de kısmen aynı olması olması bulunan, fakat farklı test sistemlerinde incelendikleri için ayrı adlar verilen diğer aktif IgG türleri, LATS–protector (LATS'a karşı tiroid hücre membranım koruyucu faktör) ve TSH–displacing antibody (membrana TSH– bağlanmasını inhibe edici antikor)dur. Bu patolojik faktörlerin önemli bir özelliği, tiroid hücre membranı üzerinde TSH'ye özgü reseptörleri aktive ederek tiroid hücresinde hormon sentezini ve salgılanmasını aşırı derecede stimüle etmeleridir; böylece TSH'yi taklit ederler. Bu faktörlere bağlı stimülasyon, salgılanan T_3 ve T_4 tarafından **feedback inhibisyonla frenlenemez;** fakat tiroid hormonları sözkonusu hastalıkta hipofiz ön lobundan TSH salgılanmasını normalde olduğu gibi inhibe etmeye devam ederler. Graves–Basedow hastalığında tiroidde hormon sentez ve salgılanması hipotalamik–pitüiter eksenin kontrolundan kurtulmuştur. Bu nedenle tiroiddeki hiperaktivite, TSH tarafından değil, **TSİ'ler tarafından sürdürülür.** Oftalmopatili olgularda yukardakilerden farklı ve retro–orbital fibroblastlarda eksprese edilen TSH reseptörüne bağlanan özel bir immünoglobülin G'nin varlığı gösterilmiştir.

TİROİD HORMON PREPARATLARI

Hipotiroidizmin tedavisinde **replasman için** ilaç olarak tiroid ekstresi günümüzde yaygın kullanılmamaktadır. Saf sentetik tiroid hormonları veya hormon karışımı ise daha sık kullanılmaktadır. Tiroksin'in levo izomerinin hormonal etkinliği dekstro izomerininkinden 10–20 kez daha fazladır. İlaç olarak bu izomer kullanılır ve adı **levotiroksin**'dir. Triiyodotironin'in ilaç olarak adı **liyotironin**'dir. Her iki ilaç da sodyum tuzu halinde hazırlanırlar.

Levotiroksin sodyum: L– tiroksin'in sodyum tuzudur. Amorf veya kristal toz halindedir; tablet şeklinde hazırlanır. Etkisinin uzunluğu ve plazma düzeyinin kararlılığı nedeniyle **liyotironine tercih edilir.** Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. Absorpsiyon oranı % 50 ve 80 arasında değişkenlik gösterir. Ayrıca çeşitli müstahzarların biyoyararlanımı farklı olabilir. Açkarna alınması absorpsiyonunu artırır. Birlikte adsorban veya metal bileşiği ilaç (sukralfat ve demir gibi) alınması absorpsiyonunu azaltır. Dozu kullanılışla ilgili kısımda açıklanmıştır. **Etkisi geç başlar** ve uzun sürer. Eliminasyon yarılanma ömrü uzun olduğu için vücutta birikir; tek bir dozdan sonra etkisi, 10–12 gün sonra belirginleşir, yinelenen dozlar halinde verildiğinde kümülatif etkinin maksimuma (platoya) erişmesi için en az dört hafta geçmesi gerekir. Birikmesi nedeniyle tedavi sırasında doz artırılması ve plazma TSH ölçümleri 4–6 haftalık aralıklarla yapılmalıdır. Yan tesirlerine s.x1328'de değinilmiştir.

Bir kez alınan aşırı–dozu, akut toksik etki olarak sadece sinus taşikardisi, aritmiler, hafif ateş, bulantı, diyare, tremor ve anksiyete veya korku hali oluşturur; bu belirtiler hemen değil, 1–5 gün sonra ortaya çıkarlar. Aşırı dozun tedavisi için kusturma ve aktif kömür bulamacı içerilmesi gibi absorpsiyonu önlemeye yönelik önlemlere başvurulur; propranolol ile tremorlar ve taşikardi düzeltilebilir.

Liyotironin sodyum: Triiyotironin'in sodyum tuzudur. 10 μg'ının terapötik etkinliği, yaklaşık olarak 30 mg tiroid ekstresininkine veya 50 μg levotiroksin sodyumunkine eşdeğerdir. Tablet şeklinde veya injeksiyonluk steril kuru toz şeklinde müstahzarları vardır. Ağızdan alındığında mide–barsak kanalından tiroksine oranla daha fazla absorbe edilir. Etkisi çabuk başlar, 2 günde maksimuma erişir ve tedavi kesilince çabuk (24-48 saat içinde) kaybolur. Bazal metabolizma üzerinden değerlendirildiğinde, gravimetrik etki gücü tiroksininkine göre ortalama beş kez yüksektir. Öte yandan eliminasyon yarılanma ömrü, tiroksininkinden çok daha kısadır (yaklaşık 1 gün). Miksödem koması gibi çabuk etki istenilen acil durumlarda veya tiroid kanseri olan hastanın ^{131}İ tedavisine hazırlanmasında tiroksine tercih edilir. Erişkinlerde başlangıç dozu günde 10–20 μg'dır, giderek günde 60 μg'a kadar (2-3 doza bölünerek verilir) yavaş olarak artırılır. Yaşlılarda daha küçük başlangıç dozu kullanılır. Çocuklarda günlük doz vücut ağırlığı ile orantılı bir şekilde saptanır. Hipotiroidizm komasında yavaş i.v. injeksiyonla 12 saatte bir 5-20 μg verilir, gerekirse doz aralığı 4 saate kadar indirilebilir. Diğer bir şemaya göre başlangıçta 50 μg, sonra 8 saatte bir 25 μg injekte edilir. Daha sonra günlük doz 2 kez 25 μg'a düşürülür. Hipotiroidizmin rutin tedavisinde, liyotironin'in, mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilmesi ve metabolizmasının hızlılığı nedeniyle, dolaşımdan daha çabuk kaybolması bir **sakınca teşkil eder;** bu nedenle rutin tedavide levotiroksin, liyotironin'e tercih edilir. Ağır hipotiroidizm olgularında etkisinin çabuk başlaması nedeniyle liyotironin yeğlenebilir.

Tablet şeklindeki liyotironin sodyum müstahzarlarının biyoyararlanımı, bir müstahzardan diğerine değişiklik gösterebilir. Bu ilaç, tiroksin ve tiroid ekstresi biyoyararlanım sorunu olan ilaçlardır.

İnjeksiyonluk preparatı kullanılmadan önce 0.1 N'lik steril sodyum hidroksid solüsyonu içinde çözülür. Daha sonra izotonik sodyum klorür solüsyonu ile 10 kez seyreltildikten sonra i.v. injekte edilir.

Tiroid ekstresi: Asetonla kurutulmuş ve yağı alınmış tiroid tozudur. Mezbahalardan alınan sığır, koyun ve domuz tiroid bezlerinden hazırlanır. Sığır tiroidinin hormonal etkinliği, domuz tiroidininkinin yarısı kadardır.

Etkinliği, içindeki tiroksin ve triiyodotironinden ileri gelir; fakat etkinliğinin standardizasyonu için, tiroid ekstresinin organik olarak bağlanmış iyod içeriği ölçülür ve ölçümün ekstrenin ağırlığının %0.17'si ile %0.23'ü arasında olması gerekir. Tedavide levotiroksin ve liyotironin bu ilacın yerini almıştır. Özelliklerine 10. Baskıda değinilmiştir (bkz. 1262).

Tiroglobulin: Domuz tiroidinden elde edilen tiroglobulin fraksiyonudur. %0.7'den daha az olmamak üzere organik olarak bağlanmış iyod içerir. Tiroid ekstresi gibi, etkinliği içerdiği tiroksin ve triiyodotironin'e bağlıdır. Ağız yolundan kullanılır; mide–barsak kanalından parçalanması sonucu bu hormonlar serbest hale geçerler. Günlük dozu 30-500 mg'dır.

Yan tesirleri: Hipertiroidizm halinde görülen klinik belirtilere benzer. Tiroid yetmezliğinin tedavisinde yüksek dozda ilaç kullanıp hastalık belirtileri çabuk giderilirse, taşikardi ve diğer aritmiler, sinirlilik, tremorlar, uykusuzluk, ateş yükselmesi, terleme, sıcak basması, aşırı zayıflama, diyare, halsizlik ve kalpte dekompansasyon belirtileri gibi yan tesirler ortaya çıkabilir; hasta komaya girebilir. Bu belirtiler ilacın dozunun azaltılması ile ortadan kalkarlar. Kalp yetmezliği olan miksödemlilerde tiroid hormonları yetmezliğin artması sonucu hastayı öldürebilirler. Tiroid hormonları ile tedavi, diyabetli hastalarda insülin ve antidiyabetik ilaçlara karşı duyarlığı azaltır.

Kontrindikasyonları: Koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve miksödeme bağlı kalp yetmezliği olan hastalarda tiroid hormonları kullanmak gerekirse, ufak dozda kullanılmalıdırlar. Koroner kalp hastalığı olan hastalarda kalbin yaptığı işi ve oksijen tüketimini artırarak anginal yetmezlik belirtilerini şiddetlendirirler. Bu hastalıklarda, hipertansiyonda ve adrenal korteks yetmezliği olgularında göreli kontrindikasyon vardır. Koroner arter hastalığı olanlarda tiroksinin dekstro izomerinin kullanılması, myokard oksijen tüketimini fazla artırmaması nedeniyle tercih edilebilir.

KULLANILIŞ

Yerine koyma (replasman) tedavisi: Tiroid hormonları kretinizm ve miksödem gibi hipotiroidizm durumlarının tedavisinde kullanılır. Kullanılacak doz, hormon yetersizliğinin derece ve süresine, hastanın yaşına ve hormon yetersizliği ile birlikte kalp ve adrenal korteks hastalığı olup olmamasına bağlıdır. Başka bir hastalığı olmayan bebek, çocuk ve genç erişkinlerde olağan dozda ilaç verilebilir; fakat yaşlı hastalarda, koroner yetmezliği eğilimi nedeniyle, mutaddan daha düşük dozda ilaçla tedaviye başlanır. Miksödeme bağlı kalp hastalığı olan çocuklarda da aynı tu-

tum izlenir. Tiroid yetmezliği hipopitüitarizme bağlı ikincil miksödem şeklindeyse, bu hastalarda gizli veya açık olarak varolan adrenal yetmezliği, tiroid hormonları ile tedaviye başlanıldığında şiddetlenir. Bu nedenle tiroid tedavisinden önce kortikosteroid tedavisine başlanarak, akut adrenal yetmezliği oluşması önlenir. Tiroksin tedavisine, yaklaşık bir haftalık kortikosteroid tedavisi sonrası geçilmelidir.

Replasman tedavisi için **ağızdan levotiroksin tercih edilir;** dozlamı aşağıda açıklanmıştır.

Dozu ayarlarken dikkat edilecek noktalar tedaviye ufak dozla başlamak, alınan yanıta göre dozu belirli intervallerle giderek artırmak, plazma TSH düzeyini normale indirmek, ve hastalık belirtilerini ortadan kaldırmak, fakat hipertiroidizm belirtilerinin oluşmasına olanak vermemektir. Ağır miksödemli hastalar tiroid hormonlarına çok duyarlıdırlar; bunlarda hormon yıkımı yavaşlamıştır. Böyle hastalarda başlangıçta dozun düşük olmasına özellikle dikkat edilmelidir.

Bebeklerin konjenital kretinizminde levotiroksin sodyumun başlangıçta 1 aylığa kadar günde 5-10 μg/kg, 1 ayın üstündekilerde günde 5μg/kg verilir; günlük doz hafif toksik belirtiler ortaya çıkana kadar 2-4 haftalık basamaklarla 25 μg artırılır. Sonra doz biraz azaltılır. Kretinizmin tedavisinde önemli bir nokta tedavinin doğumdan sonra mümkün olduğu kadar erken başlatılmasıdır; böylece fiziksel ve mental gelişme geriliği oluşması önlenebilir.

Erişkinlerde levotiroksin sodyum, başlangıçta günde 50-100 μg (50 yaşın üstündekilerde 50 μg) tercihan kahvaltıdan önce verilir, sonra metabolizma hızı normale ulaşana kadar 3-4 haftada bir, günlük doz 50 μg'lık basamaklarla artırılır; olağan idame dozu günde 100-200 μg'dır. Kalp hastalığı olanlarda günde 25 μg (veya 2 günde bir 50 μg) ile başlanır, 4 haftada bir 25 μg'lık basamaklarla ayarlama yapılır. TSH'nın 2.5 mI U/L'nin altında tutulması (özellikle gebelikte) önerilmektedir. Ancak yine de TSH düzeyi, özellikle yaşlı ve kalp hastalığı olan bireylerde daha yüksek tutulabilir.

Tiroid preparatları miksödem ve kretinizmden başka aşağıda belirtildiği gibi basit yani toksik–olmayan guvatrın tedavisinde de kullanılırlar.

Basit (toksik–olmayan) guvatr ve tedavisi: Hipotiroidizmin sık görülen hafif bir şeklidir. Tiroid hormonunun yeterli derecede sentez edilmemesi nedeniyle, TSH salgısının artmasına bağlıdır; bunun sonucu tiroid bezi büyür. Hormon sentezi yetersizliğinin en yaygın görülen nedeni, diyetle yeterli miktarda iyod alınamamasıdır. Su ve topraktaki iyod yetersizliği nedeniyle besin zincirine yeterli miktarda iyod giremeyen bölgelerde endemik olarak görülür. Endemik olduğu bölgelerde idrar içinde günlük iyod itrahı, 50 mg'ın ve iyod eksikliğinin ileri derecede olduğu yerlerde günde 20 mg'ın altına düşer. Türkiye'nin bazı bölgelerindeki (Doğu ve Orta Karadeniz Bölgesi gibi) bazı yerlerde çocukların ve kadınların yarısında, hatta daha fazlasında ortaya çıkabilir. Çin gibi çok büyük nüfuslu ve olanakları kısıtlı bir ülkede basit guvatrı önleme etkinlikleri başarılı olmuştur. Halen Türkiye'de etkin bir önleme programı uygulamaya konulamamıştır. Bir süredir iyodlu tuz kullanımının yaygınlaşmasına çalışılmaktadır. Ancak Türkiye'de mevcut 200'den fazla tuz üreticisinin %10'undan azı iyotlu tuz pazarlar. İyodlanmış (potasyum iyodür veya daha dayanıklı olan potasyum iodat katılmış) tuz ve ekmek uygulaması yapılan ve gübrelere ve hayvan yemlerine veya besin prezervatiflerine iyodür katılan gelişmiş ülkelerde endemik guvatr büyük ölçüde azalmıştır. Özellikle Türkiye'nin iç kesimlerinde ve dağlık bölgelerde, örneğin yağlı iyod enjeksiyonu gibi doğrudan hedef kitleye dönük profilaksi programlarının geliştirilmesine ve yaygınlaştırılmasına gereksinim vardır. Türkiyede **iyodlu tuz,** gramında 50–70 μg potasyum iyodür (38-53 μg iyodür eşdeğeri) veya eşdeğer miktarda potasyum iyodat içerir. Ancak iyodlu tuz kullanımının yaygınlaşması ile özellikle altta yatan tiroid hastalıkları olanlarda (Hashimoto tiroiditi gibi) tiroid fonksiyonlarında bozulma oluşabileceği ve iyi diferensiye tiroid kanserlerinin insidansında artış olabileceği unutulmamalıdır.

İyodürle profilaksi için DSÖ tarafından 1 ml'si 480 mg iyoda eşdeğer **"iyodlu yağ"**ın ağız yolundan veya i.m. injeksiyon şeklinde kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu yağ, haşhaş yağının iyodlanması ile elde edilen "**Lipiodol Ultrafluid**" preparatıdır. Erişkinlere ve 1 yaşından büyük çocuklara yılda 1 kez 1 ml ve 0–1 yaş arasındaki bebeklere 0.5 ml verilir. Koruyucu etkisinin uzun sürmesinin yağ dokusunda uzun süre tutulmasına bağlı olduğu sanılmaktadır.

Basit guvatr nadir olarak besinlerle doğal guvatrojen maddelerin veya belirli guvatrojen ilaçların (bkz. Antitiroid İlaçlar bölümü) alınmasına bağlıdır. Etiyolojide rol oynayan diğer nedenler hormon biyosentez basamaklarındaki enzimlerin kısmi eksiklikleri (tiroid dishormojenezi) veya tiroglobulin oluşumunun bozulması ya da anormal tiroglobulin oluşmasıdır.

Başlangıçta tiroid dokusunun diffüz büyümesi şeklinde olan basit guvatr, aradan yıllar geçince nekroz ve doku içine kanama ile birlikte lokal hiperplaziye (nodüle) neden olur; daha sonra nodül sayısı artar ve mültinodüler toksik–olmayan guvatr oluşur.

Basit (toksik-olmayan) guvatr, **levotiroksin vermek suretiyle** TSH salgılanmasını baskılayarak tedavi edilir. **Baskılama** (supresyon) için erişkinlerde günde ağızdan 150–200 mg levotiroksin yeterlidir. Hedef TSH, alt sınıra yakın düzeylerde (örneğin 0.3 mIU/l) tutulmaya çalışılmalıdır. Bu tedavi ile tiroiddeki büyüme yavaş bir şekilde ortadan kalkar; ayrıca büyümeye eşlik eden hipotiroidizm durumu da düzeltilir. Nodüler toksik–olmayan guvatr tek nodül halinde ise levotiroksin tedavisi genellikle nodül dışı dokuda küçülmeye yol açar. Ancak mültinodüler toksik–olmayan guvatr tiroksin ile düzelmez ve eğer trakeaya basınç yapmaya başladı ise subtotal tiroidektomi ile küçültülmesi gerekir. Postmenopozal kadınlarda basit guvatr tedavisinde levotiroksin ile baskılamadan genellikle kaçınmak gerekir, çünkü bu dönemde zaten artmış olan osteoporoza eğilimi bu ilaçlar daha da körükleyebilir.

Tanı amacıyla kullanılmaları: Normal kimselerde veya bazı tiroid hastalıklarında, periferik dokuların gerek-

sinimi için yeterli miktarın üstünde tiroid hormonunun uygulanması, negatif feedback inhibisyonla ön hipofizden TSH salgılanmasını azaltır; buna bağlı olarak tiroidin iyod uptake'i ve hormon salgılaması azalır. Bu esasa dayanarak geliştirilen bir tanı testi **tiroid baskılama** (süpresyon) testidir. Bu testte baskılayıcı etken olarak genellikle liyotironin sodyum kullanılır ve ağızdan 75–100 μg dozunda 8–14 gün verilir. Baskılamanın göstergesi olarak genellikle radyoaktif iyod uptake'indeki değişme değerlendirilir. Yirmidört saatlik iyod uptake'inin, hormon verilmeye başlanılmasından önceki değerinin, yarısından aşağı düzeye inmesi normal yanıt olarak kabul edilir. **Graves–Basedow hastalığı, tiroid kanseri ve otonom salgılama yapan tiroid nodüllerinde baskılama olmaz;** diğer hipertiroidizm şekillerinde baskılama normaldir. Yüksek doz T3 altında yapılan **TRH uyarı testi**ne yanıt alınması, özellikle jeneralize tiroid hormon rezistansı sendromunda (Refetoff sendromu) oldukça yararlıdır.

II. Antitiroid İlaçlar

Bu gruptaki ilaçlar tiroid folikül hücrelerinde, hormon sentezi ile ilgili olan ve bu konunun başında değinilen üç basamaktan birini veya birkaçını bozmak suretiyle hormon biyosentezini inhibe eden ya da radyoaktif iyod gibi tiroid dokusunda konsantre olan ve ışınla folikül hücrelerini tahrip eden ilaçlardır. Hipertiroidizmin tedavisinde kullanılırlar. Aşağıda 4 grup halinde sunulmuşlardır:

1. TİYOÜRE TÜREVLERİ

Tiyoüre, ürenin oksijen atomu yerine kükürt atomunun girmesi ile elde edilen bir bileşiktir. Antitiroid ilaçların önemli bir bölümü tiyoüre türevleridir; bunlar moleküllerinde, bir kısmını tiyoürenin oluşturduğu beş üyeli (imidazol) veya altı üyeli (tiyourasil) heterosiklik halka içerirler. Bu bileşiklere, **tiyoamid veya tiyokarbamid türevleri ya da tiyoureylenler** adı da verilir.

Tiroksin ve triiyodotironin sentezini inhibe ederek plazmada bu hormonların düzeyini düşürdüklerinden, onların hipofiz ön lobundan TSH salgılanması üzerindeki frenleyici etkisinin azalmasına neden olurlar. Bunun sonucu **TSH salgılanmasını artırırlar** ve tiroidin aşırı derecede stimüle edilmesine neden olurlar. Tiroid bezinin aktivitesinin artmasına karşın, tiroid hormonu sentezi azalmış olarak kalır. Bu ilaçların uygulandığı toksik guvatrlı hastaların yaklaşık yarısında tiroidin büyüklüğü küçüldüğü halde, diğerlerinde guvatr küçülmez; ya olduğu gibi kalır veya daha da büyür. Bu nedenle sözü edilen ilaçlara **guvatrojen ilaçlar** adı da verilir. Artan TSH salgısı, tiroid bezinin vaskülaritesini ve içinden geçen kan akımını çoğaltır; stromasını artırır.

Tiyoüre türevi ilaçların tiroid salgısını azaltmaları, uzunca bir **latent periyoddan sonra** ortaya çıkar. Bunun nedeni ilaçların etkisi altında sentezin inhibe edilmesine karşın, daha önce sentez edilip foliküllerde depo edilmiş bulunan hormonların salıverilmesinin bir süre daha devam etmesidir. İlacın dozu yeterli değilse ve sentez yeterli derecede inhibe edilmemişse, latent periyod daha uzun olur. Yeterli dozda ilaçla **tedaviye başladıktan 2 hafta** sonra hipertiroidizmli hastada genellikle sinirlilik, taşikardi ve halsizlik azalmaya ve vücut ağırlığı artmaya başlar. Bazal metabolizmanın normale dönmesi tedaviye başlandıktan **1.5–2 ay sonra** olur.

Tiyonamid türevi ilaçlardan başka, bazı sebzeler içinde bulunan ve tiyoüre türevlerine yapıca benzeyen **doğal maddeler** de guvatrojen etki yaparlar. Bunlardan en fazla incelenen Brassicaceae familyasından bazı bitkilerde bulunan **proguvatrin** adlı bir maddedir. Bu madde bir prekürsördür ve mide–barsak kanalında esas guvatrojen madde olan **guvatrin**'e dönüştürülür. Lahanada bulunan tiyoglikozidler ve Amerika'ya özgü "Cassava" bitkisinin syanojenik (tiyosyanat oluşturan) glikozidleri de guvatrojen maddelerdir. Sözü edilen bitkilerin fazla yenildiği bölgelerde guvatr insidensi yüksektir. Bu doğal maddelerden başka tiroidle ilgili olmayan indikasyonlarda kullanılan **bazı ilaçlar** da tiroid hormonlarının sentezini bozarak guvatr yapabilirler (örneğin lityum, fenilbutazon, amiodaron, barbitüratlar, karbutamid, sulfonamidler, metaheksamid ve oral kolesistografi ilacı olan iyopanoik asid gibi). Kronik bronşitli hastaların ekspektoran olarak görece yüksek dozda uzun süre kullandıkları iyodür tuzları da guvatr ve hipotiroidizm oluşturabilirler. Ancak iyodür tuzları ekspektoran olarak artık pek kullanılmamaktadır.

Etki mekanizmaları: Tiyoüre türevleri **başlıca üç mekanizma ile** tiroksin ve triiyodotironin sentezini inhibe ederler: (i) Tiroid hücresine giren iyodürün orada oksidlenmesini ve tirozine bağlanmasını (iyodinasyonu) inhibe ederler. Bu olay ilacın, **tiroid peroksidazın**ın (TPO'nun) **hem demiri oksidlenmiş formu** (TPO^+) ile etkileşmesine bağlıdır. Ortamda yeterli derecede iyod yoksa, tiyoüre türevleri adıgeçen enzim ile birleşerek onu inhibe ederler. Metimazol enzime kovalent bağlanarak onu geri-dönüşsüz inhibe eder. İyod yeterli miktarda ortamda varsa, bu kez iyodla birleşmiş enzim ($TPO–İ^+$) tirozin yerine, kısmen bu ilaçları iyodlar ve sonuçta ilacı oksidler; böylece tirozine bağlanabilecek iyod miktarı azaltılmış olur. Ortamda ilaç yoksa $TPO–İ^+$ kompleksindeki iyod MİT veya DİT'e transfer edilir. (ii) Tioüre bileşikleri, DİT'in, bir MİT ile veya diğer bir DİT ile birleşmesini (**kenetlenme olayını**) **inhibe ederler.** Bu olay sözkonusu ilaçlara, birinci olaya göre daha duyarlıdır. Kenetlenmenin inhibisyonunun mekanizması tam olarak belli değildir; ilacın tiroglobuline bağlanması sonucu, bu proteinin konfigürasyonunun bozulması ile ilişkili olabilir. (iii) Tiroid folikül hücresi içinde ve tiroid dışında monodeiyodinasyonla tiroksin'in daha etkin olan triiyodotironin'e dönüşümünü azaltırlar. Tip I 5'–deiyodinaz enzimini inhibe ederler. Ancak bu son etkinin antitiroid ilacın total inhibitör etkinliğine katkısının boyutu tam olarak belirlenmemiştir.

Bu etkilerden ilk ikisine bağlı hormon sentezindeki azalma, serum hormon düzeyine hemen yansımaz; çünkü ilaçla tedaviye başlamadan önce sentez edilip foliküllerde depo edilen tiroglobulinden koparılıp dolaşıma verilen hormonun salgı hızı, bir süre daha yüksek düzeyde kalır. Oysaki **üçüncü etki çabuk ortaya çıkar** ve propiltiourasil tarafından oluşturulduğu halde metimazol tarafından oluşturulmaz. Bu nedenle metimazolun hormon düzeyini azaltıcı (terapötik) etkisi birkaç haftadan önce pek belirmediği halde, bu etkiyi de oluşturan **propiltiourasilin terapötik**

etkisi daha çabuk başlar. Sözkonusu etki ile T_4'ün T_3'e dönüşümünü azalttığı için propiltiourasil yaşlı hastalarda, kalp hastalıklarında ve tirotoksikoz krizinde (tiroid fırtınasında) metimazola tercih edilir.

Graves–Basedow olgularında yapılan yeni incelemeler karbimazol ve diğer tiyoürelerin tiroid bezindeki lenfositlerde **TSİ** (tiroid stimüle edici immunoglobulinler) **oluşumunu** inhibe ettiklerini göstermiştir. Bu olayın da antitiroid etkinliğe katkısı olabilir.

Tiyoüre türevleri, artmış olan serum serbest T_3 ve T_4 düzeylerini normale düşürürler; fakat hipertiroidizmli hastalarda artmış olan **iyod uptake'i üzerinde belirgin bir etki yapmazlar.** Hasta ötiroid (tiroid fonksiyonu normal) hale döndükten sonra da ^{131}İ uptake'i yüksek düzeyde kalabilir.

İlaçlar ve farmakokinetik özellikleri

Hipertiroidizm tedavisinde kullanılan başlıca üç tiyoüre (tiyonamid) türevi vardır: **propiltiourasil, metimazol ve karbimazol.** Diğer bir ilaç olan ve tiourasil'in iyotlu türevi olan iyotiourasil ve onun metil türevi olan metiltiourasil bu ilaçlara göre bir üstünlük göstermez ve pek kullanılmaz.

Sayılan ilaçlar ağız yolundan alınırlar ve mide–barsak kanalından tamamiyle absorbe edilirler. **Propiltiourasil** çabuk absorbe edilir ve plazma konsantrasyonu yaklaşık 60 dakikada maksimum düzeye erişir; etkisi 3–4 saat kadar sürer. **Metimazol**'un gravimetrik etki gücü, propiltiourasil'e göre 10 kez daha yüksektir; ancak bunun pratik bir önemi yoktur. Metimazol da çabuk absorbe edilir, fakat eliminasyonu daha yavaştır. Plazmada eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 6 saat kadardır; etkisi propiltiourasil'e oranla daha uzun (8 saat kadar) sürer. Metimazol idame tedavisi için günde bir doz halinde kullanılabilir. Agranülositoz yapma potansiyeli propiltiourasilinkinden daha düşüktür. **Karbimazol** bir ön–ilaçtır ve vücutta hidrolizle metimazola dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır.

Tiyoüre türevleri vücutta total vücut sıvılarının hacmine yaklaşan geniş bir hacimde dağılırlar. Tiroid bezi içinde birikirler. Tiroid bezinde ve karaciğerde kükürt yerine oksijen gelmesi (transsülfürasyon) suretiyle metabolize edilirler. Plasentayı geçerler ve fötusta guvatr oluşturabilirler. Ancak propiltiourasil'in plasentayı geçme yeteneğinin diğerlerininkinden daha düşük olduğu sanılmaktadır. Süt içinde itrah edilirler ve bu ilaçları alan annelerin sütü ile beslenen bebeklerde guvatr meydana gelebilir.

Kullanılış: Antitiroid ilaçlar hipertiroidizm olgularında hastanın **uzun süreli tedavisi** için veya **hastayı tiroidektomiye hazırlamak** için kullanılırlar. **Propiltiourasil,** erişkinlerde başlangıçta günde 200-400 mg tek doz halinde verilir. Bu doza hasta ötiroid duruma gelene kadar (genellikle 4-8 hafta) devam edilir. Sonra doz basamaklı olarak idame düzeyi olan günde 50-150 mg düzeyine düşürülür. İdame 12-18 ay sürer. **Metimazol** erişkinlerde başlangıçta günde 3 keze bölünerek hafif olgularda 15 mg, orta şiddetteki olgularda 30-40 mg ve ağır olgularda 60 mg verilir; hasta ötiroid olana kadar (genellikle 4-8 hafta) doz bu düzeyde sürdürülür. Sonra günlük doz, basamaklı olarak azaltılarak günde 5-15 mg'lık idame dozuna geçilir. Avrupa ülkelerinin çoğunda metimazol değil, onun yapıca benzeri olan **karbimazol** kullanılır; bu ilaç Türkiyede bulunmaz.

Tirotoksikoz krizinin ("tiroid fırtınası") intravenöz sıvı, i.v. propranolol (bir dakika içinde 1 mg, gerekirse 2 dakika aralarla en fazla 10 mg'a veya anestezi edilmişlerde 5 mg'a kadar yinelenir) ve 6 saatte bir i.v. 100 mg hidrokortizon sodyum süksinat ile acil tedavisi gerekir. Ayrıca ağızdan iyodür solüsyonu verilir. Tioüre türevleri de kullanılır. Ancak bunların kriz esnasında yutturulması zor olduğu için tabletten süspansiyon yapılarak nazogastrik boruyla verilir.

Yan tesirleri: Çeşitli tiyoüre türevlerinin yan tesir insidensi, Tablo 79.2'de gösterilmiştir. En sık görülen yan tesirleri ciltte döküntüler, hafif gastrointestinal bozukluklar, başağrısı, kaşıntı ve eklem ağrısıdır. Nadiren ilaç ateşi ve **agranülositoz** olur. Bunlardan en ciddi olanı sonuncusudur ve bu ilaçları alanlarda yüzde bire yakın oranda görülür; bu, agranülositoz gibi ciddi bir yan tesir için oldukça yüksek sayılır. Agranülositoz sıklığının metimazol alanlarda, propiltiourasil alanlardakinden daha seyrek olduğu bazı incelemelerde bulunmuştur. Ancak bu iki ilacın tüm yan tesirlerinin sıklığı yönünden farkı yoktur. Agranülositoz; anjin, ateş yükselmesi, ağızda ülser, kırıklık bazen ciltte içine kanama ile başlar; hastaya bu belirtiler ortaya çıkarsa **derhal doktora başvurması** tavsiye edilir. Böyle bir durumda ilaç kesilir, glukokortikoid ve antibakteriyel ilaçlarla tedavi yapılır. Agranülositoz insidensi yaşlı hastalarda yükselir; bir incelemede sözkonusu ilaçlara bağlı agranülositoz riskinin 40 yaşın üstündeki hastalarda bu yaşın altındakilere göre yaklaşık 6 kez daha yüksek olduğu kestirilmiştir.

Sözkonusu ilaçlar sık olarak granülositopeni yaparlar. Granülositopeni hipertiroidizmin de bir belirtisi olduğu için böyle bir durum saptandığında bunun mutlaka ilacın kemik iliğini deprese etmesine bağlı olması gerekmez. Tedavi sırasında devamlı artan bir azalma granülositopeninin ilaca bağlı olduğunu gösterir. Bazı olgularda granülositopeni, agranülositoza dönüşür ve onun habercisidir. Aplastik anemi, trombositopeni, pansitopeni ve hipoprotrombinemi gelişebilir.

Seyrek görülen yan tesirler arasında artriti taklit eden eklem ağrıları, myalji, nörit, kolestatik sarılık, saç ağarması, dökülmesi, lenf düğümü ve tükrük bezlerinin şişmesi ve toksik psikoz gibi belirtiler bulunur.

Tiyoüre türevi ilaçlarla tedavi sırasında, hipertiroidizm'li hastaların bir kısmında guvatrın büyümeye başlaması sonucu, trakea üzerindeki mekanik baskı belirgin hale gelir ve solunum zorluğuna neden olabilir. **Tiroiddeki büyümeyi önlemek için** böyle olgularda ya tiyoüre türevi ilaçlarla tedaviden vazgeçilir veya tiyoüre türevi ilaçla birlikte tiroid hormonu verilir. Örneğin, günde 50-150 μg tiroksin ile 60 mg metimazol veya 40-60 mg karbimazol birlikte verilir. Bu yaklaşıma **bloke edici replasman rejimi** denilir.

Propiltiourasil ve metimazol plasentayı geçip fötal dolaşıma geçebilirler. Gebeler tarafından yüksek dozda alınmışlarsa fötusta guvatr ve hipotiroidizm yaparlar; yenidoğanın o şekilde doğmasına neden olurlar. Gebelikte kullanılmaları gerekirse, doz düşük tutulmalıdır. Bloke edici replasman rejimi gebelerde kontrindikedir. Süte geçerler. Emzirenlerde düşük dozda ve yenidoğanın gelişiminin yakından izlenmesi koşuluyla kullanılabilirler.

2. İYODÜR

İyodür iyonunun besin ve içme suları içindeki **eksikliği,** tiroid hormonlarının sentezini azaltıp TSH salgısının artmasına neden olduğu için guvatr oluşturur. **Fazla iyodür alınması** da tiroid hormonlarının sentezini ve salıverilmesini azaltır; toksik–olmayan guvatr ve hipotiroidizm (iyoda bağlı miksödem) oluşturabilir. Bu nedenle iyodür tuzları, **hipertiroidizm olgularında ve tirotoksikoz krizinin tedavisinde antitiroid ilaç olarak** kullanılabilirler. Nadir görülen bir durum, yüksek dozdaki iyodürlerin, eğilimi olan normal kimselerde kural–dışı olarak hipertiroidizm yapmasıdır; bu duruma **iyod Basedow'u veya iyodla indüklenen hipertiroidizm** denilir (Almanca bir deyimle Jodbasedow); bunun bir şekli mültinodüler tiroid hastalığı olan olgularda görülür (bkz. s. 1123). **Toksik nodüler guvatr** olgularında, iyodürler görece sık olarak, **hipertiroidizmi şiddetlendirirler.**

Farmakolojik dozlarda verilen iyodürün, tiroid bezindeki en belirgin etkisi tiroid hormonu sentez ve salıverilmesini çabuk bir şekilde azaltmasıdır. Bu olay, Wolff–Chaikoff blokuna bağlı gözükmektedir (bkz. s.1110). Azalma, tiyoüre türevi ilaçların yaptığının aksine, **gecikmeli olarak** değil, çabuk meydana gelir. Difüz toksik guvatr'lı hastalarda, yükselmiş olan **tiroid hormon düzeyi**nin iyodür verilmesine bağlı olarak azalması **hipotiroid düzeye inecek kadar fazla olmaz** ve iyodür tedavisi sırasında düzey normal veya normal aralığın yukarı bölümündeki bir değerde stabilize olur. Sağlıklı kimselerde iyodür verilmesine bağlı hormon düzeyi azalması feedback etkiyle, TSH salıverilmesini artırıp iyodür etkisini frenlediği halde, **diffüz toksik guvatr'lı hastalarda böyle bir frenleme olmaz.** Çünkü bu hastalıkta TSH salgılanma mekanizması baskı altına alınmıştır ve hasta tedavi ile ötiroid hale getirildikten sonra da baskılama haftalarca veya aylarca devam eder. Otonom olarak aşırı çalışan toksik nodüler guvatr olgularında da benzer baskılama vardır.

İyodür tedavisinin sözkonusu durumlarda yaptığı çabuk **terapötik etkinin mekanizması** tam olarak bilinmemektedir. Başlangıçtaki etki yukarıda belirtildiği gibi, geçici nitelikteki Wolff–Chaikoff blokuna bağlı olabilir. Sürekli terapötik etki, tiroid bezi içindeki fazla miktardaki iyodürün, **tiroglobulin'in hidrolizini** ve ondan T_3 ve T_4 meydana gelmesini bloke etmesine bağlı olabilir. Ayrıca iyodürün sözü edilen hastalarda, daha belirgin olan, adenilil siklazı inhibe edici etkisi ile de ilgili olabilir. Adenilil siklaz–sAMP sistemi, TSH'nin ve TSH–benzeri etki yapan immunoglobulinlerin tiroid hücresindeki etkisine aracılık eder ve folikül boşluğundaki tiroglobulin jelinin endositozla folikül hücresine girmesini ve orada proteolizi sonucu hormon salıverilmesini stimüle eder. İyodürler bu etkileri inhibe ederler.

İyodür tedavisinin avantajı, hormon salıverilmesini tiyoüre türevlerine göre daha hızlı bir şekilde inhibe etmesidir. Bu nedenle **tirotoksikoz krizi ve tirotoksikoza bağlı kalp komplikasyonları gibi acil durumları önlemek ve tedavi etmek için** tiyoüre türevi ilaçlarla birlikte kullanılır. Tirotoksikozlu hastada, tiroidle ilgili olmayan acil bir durum nedeniyle ameliyat yapmak gerektiğinde hastayı ameliyata hazırlamak için de kullanılır. Aynı şekilde hastayı subtotal tiroidektomiye hazırlamak için de kullanılabilir; hastalık belirtilerini azalttıktan başka tiroidin vaskülaritesini de azaltır ve ameliyat sırasında kanama sorununu hafifletir. Ayrıca, radioaktif iyod tedavisi uygulanan hastalarda, onun etkisinin ortaya çıkması için geçmesi gerekebilen 2–3 ay zarfında hastayı nüksten korumak için de iyodür tedavisi yapılabilir; bu amaçla iyodüre **radyoaktif iyod verilmesinden 10 gün sonra** başlanır. İyodürler hipertiroidizmin **uzun süreli tedavisi için,** antitiroid etkilerine tolerans gelişmesi nedeniyle **tavsiye edilmez.**

İyodür tedavisinin bazı **dezavantajları** da vardır: **(i)** Bazı hastalarda etkisiz bulunabilir. Etkili olduğu olgularda ise etkisine bazen erken (birkaç hafta içinde) ve belirgin tolerans gelişir; bunun sonucu birkaç hafta ilaç verilmesine karşın etki ortadan kalkabilir (iyod "escape" fenomeni). **(ii)** Etkili olduğu olgularda iyodür tek başına verilmişse, tiroidde aşırı miktarda biriken tiroglobülin, ilaç kesildikten sonra, bol miktarda hormon salıverilmesine neden olur ve hastalık belirtilerini artırır. Ayrıca iyodürden sonra tiyoüre türevi ilaçla tedaviye başlanırsa tedavinin latent periyodu uzar. **(iii)** İyodür tedavisi, ^{131}İ uptake'ini inhibe eder ve bu inhibisyon ilaç kesildikten sonra haftalar sürer. Bu sırada ^{131}İ tedavisi yapmak gerekirse bu tedavi başarısız kalır.

İyodür tedavisi için, ya **doymuş potasyum iyodür solüsyonu** (1 g/ml) veya **Lugol solüsyonu** (% 5 iyod ve % 10 potasyum iyodür içeren bir solüsyon) günde 3 kez ikişer damla dozunda bir bardak süte veya suya damlatılarak ağızdan verilir. Acil durumlarda ve ağızdan ilaç alamayan hastalarda i.v. yoldan da iyodür solüsyonu uygulanabilir. Hipertiroidizmli hastayı tiroidektomiye hazırlamak için daha yüksek dozda verilirler (birinci solüsyondan günde 3 kez 2–6 damla veya ikinciden 5 damla). Bu uygulamaya, tiroidektomiden 10 gün önce başlanır. Ancak son zamanlarda özellikle Graves cerrahisinden önce iyod uygulanmasa da kanamanın çok fazla olmayacağı şeklinde yaygın bir kanı vardır.

Çernobil nükleer kazasından sonra aşırı–radyasyona maruz kalan ülkelerde ağızdan iyodür alınması tavsiye

TABLO 79.1
Tiyoüre türevi antitiroid ilaçların total yan tesir ve agranülositoz insidensi (yüzde olarak)

İlaç	Total insidens	Agranülositoz insidensi
Propiltiourasil	3.3	0.4
Metimazol	7.1	0.1
Karbimazol	1.9	0.8
Metiltiourasil	13.8	0.5

edilmiştir; bunun nedeni kaza sonucu atmosfere geçen ve oradan besinlere giren radyoaktif iyodun (^{131}İ ve ^{132}İ) vücuda girdikten sonra tiroide geçerek depolanmasını önlemek ve böbreklerden itrahını hızlandırmaktır. Çernobil kazasından sonraki latent dönem geçtikten sonra, bu bölgeden ve komşu bölgelerden yapılan iyi diferansiye, ancak biyolojik davranış olarak daha malign seyirli papiller-folliküler tip tiroid kanserlerinde bir artış olduğu rapor edilmektedir.

İyodürlerin uzun süre verilmesi **iyodizm** denilen kronik zehirlenme haline neden olur. Bunun başlıca belirtileri ciltte döküntüler (genellikle akne şeklinde), konjonktivit, rinit, tükrük bezlerinde şişme ve salgı artması, damarlarda periarterite benzeyen lezyonlar, purpura ve lökomoid eozinofilik granülositozdur. İyodürler **gebelerde kontrindikedirler;** fötal tiroidin gelişmesini bozarlar.

İyoda bağlı hipertiroidizm: Mütinodüler tiroid hastalığı olan hastaların büyük miktarda iyoda (fazla iyod içeren radyoopak ilaçlar ve amiodaron gibi) maruz kalması sonucu oluşan iyatrojenik bir hastalıktır. Amiodaron alan hastalarda özel bir fokal tiroidit oluşması sonucu da hipertiroidizm oluşabilir. Patojenezinde tiroidin aşırı iyoda maruz kalması sırasında çalışan oto–kontrol mekanizmasının bozulması rol oynar. Klinik belirtileri **toksik mültinodüler guvatra benzer;** fakat antitiroid ilaçlara ileri derecede rezistandır. Propiltiourasilin günde 4 kez 200 mg ve metimazolun günde 4 kez 20 mg verilmesi gerekir. Bazı olgularda potasyum perklorat verilerek hücresel iyod uptake'inin önlenmesi, semptomatik iyileşmeyi hızlandırır.

Basit (endemik) guvatrın önlenmesi için iyod kullanılması: Bazı bölgelerde toprak, su ve bunlara bağlı olarak besinlerin iyodür içeriğinin yeterli olmaması sonucu bireylerin günlük iyod alımının eksik olmasına bağlı basit guvatr (diğer adıyla basit toksik-olmayan guvatr) gelişir. Başlangıçta belirtildiği gibi, insanın günde en az, yaklaşık 75 μg iyoda gereksinimi olduğu kabul edilir. En zengin iyod kaynağı deniz balıkları ve çevrenin iyod durumuna göre süttür. Endemik olarak basit guvatr oluşan, içme sularında iyod içeriğinin düşük olduğu bölgelerde profilaksi için genellikle başvurulan bir yöntem yemek tuzuna iyodat veya iyodür tuzu şeklinde iyod katılmasıdır. İyodlu tuzlar gram başına 50–70 μg potasyum iyodür ve eşdeğeri miktarda potasyum iyodat içerirler. Bu tür uygulamanın büyük yararı yanında bir sakıncası tiroid nodülünü salgı yapar duruma getirerek bazı olgularda hipertiroidizm oluşturmasıdır. Basit guvatrın nodüler duruma geçmesi uzun yıllardan sonra olduğu için sözkonusu bölgelerde 40 yaşını geçmiş kimselerin iyodlu tuz kullanması tavsiye edilmez. Riskli bölgelerde yağlı iyod enjeksiyonları ve örneğin köylerde kuyuların iyodlanması, lokal olarak bu durumla savaşmada önemlidir.

3. RADYOAKTİF İYOD

Hipertiroidizmin tedavisinde, tiroid bezini kısmen tahrip ederek aşırı hormon salgılanmasını azaltmak amacıyla ^{131}İ kullanılır ve potasyum iyodür şeklinde genellikle ağızdan verilir; bunun yarılanma süresi 2 gündür. Diğer izotoplar olan ^{130}İ (yarılanma süresi 12 saat) veya ^{125}İ (yarılanma süresi 60 gün) de kullanılabilir; fakat bunların ^{131}İ 'e göre bir üstünlükleri yoktur. ^{131}İ, hipertiroidizmin ucuz, kolay ve etkin bir şekilde tedavisine olanak verir. Radyoaktif iyodür, soğuk (normal) iyodür gibi tiroid bezi tarafından yakalanır; tiroglobülin'in yapısına girer ve böylece folikül içindeki kolloidde toplanır. Yayınladığı **beta–ışınları,** çevresinde ortalama yarım mm'lik derinliğe kadar nüfuz eder ve o bölgede tiroid folikül hücrelerini tahrip eder. Ayrıca **gama–ışınları** da yayınlar; bu ışınların tahrip edici gücü çok zayıftır; fakat tiroid dışına da çıkabildiklerinden ^{131}İ uptake testinde belirli sürede tiroidde toplanan iyod miktarının gama–ışını sayaçları ile dışardan kolayca ölçümüne olanak verirler.

Radyoaktif iyod, **uygun görülen hipertiroidizm olgularında** tedavi amacıyla tiroid bezinin tahmin edilen ağırlığının gramı başına, genellikle 140–160 μCi (mikroküri) dozunda verilir; bu şekilde doz saptanmasında hastada daha önce yapılan radyoaktif iyod uptake testinde bulunan iyod uptake yüzdesi de gözönünde tutulur. Diğer bir yaklaşım ilacın 4–10 mCi (milikûri) standart dozunda uygulanmasıdır. Şu anda ülkemizde ambulatuar olarak verilecek dozun üst sınırı 16 mCi civarındadır. Eğer ilk uygulama yeterli derecede tiroid ablasyonu yapmamışsa 6 ay sonra aynı doz tekrar uygulanabilir. **Toksik nodüler guvatrda ve özellikle tiroid kanserinde** radyoaktif iyod daha yüksek dozda kullanılır; atriyal fibrilasyonu olan olgularda da sinus ritmine dönüşü hızlandırmak için yüksek doz (16 mCi gibi) tavsiye edilir. **Tiroid kanserinde** metastazsız olgularda 50 mCi uygulanır; daha sonra metastaz oluştuğunda veya metastazlı olarak başvuran hastalarda 100–150 mCi dozunda verilir. Radyoaktif iyod uygulanmasını izleyen birkaç gün veya birkaç hafta içinde hipertiroidizm belirtileri geçici olarak şiddetlenir. Ayrıca radyoaktivitenin yaptığı tahrişe bağlı reaksiyon (**radyasyon tiroiditi**) nedeniyle, tiroid bölgesinde şişme ve ağrı oluşur. Bu ilacın tiroid kanseri ve lösemi oluşturduğu şeklindeki kuşkuların geçerli olmadığı saptanmıştır. Radyoaktif iyod tedavi dozunda uygulandığında, hipertiroidizmi düzelttikten sonra 15 yıl izlenen bir hasta grubunda hipotiroidizm insindensi %80 olarak bulunmuştur. Ayrıca gonadlar üzerindeki potansiyel mutajen etkisi nedeniyle, 40 yaşından aşağı olan üretken çağdaki hastalarda veya emziren annelerde kullanılmaması tavsiye edilir. Oftalmopatisi olan hipertiroidizmlilerin çoğunda, radyoaktif iyod uygulanmasından sonra oftalmopati alevlenir; buna karşılık, sistemik glukokortikoid tedavisi ile birlikte uygulanan radyoaktif iyodda bu riskin daha düşük olduğu saptanmıştır. Tiroid kanserinde maksimum kümülatif radyoaktif iyod dozu 900 mCi'dir.

Radyoaktif iyod uptake (RAIU) testi: Tiroid hastalıklarının tanısında sık kullanılan bir testtir. Hastaya ağız yolundan çok küçük ve zararsız dozda radyoaktif iyod verilir ve 24 saat sonra tiroid taranarak (scanning'i yapılarak) tiroid bezinde toplanan radyoaktivite ölçülür. Doz erişkinlerde 10–40 μCi'dir. Bebeklerde 1 μCi'yi ve çocuklarda 10 μCi'yi aşmayan dozlarda vücut ağırlığına göre doz saptanır. Yirmidört saat sonra tiroid bölgesinde ölçülen radyoaktivite, uygulanan dozun yüzdesi olarak ifade edilir. Yüzde 5 ile 30 arasındaki değerler, genellikle tiroid fonksiyonunun normal olduğunu gösterir. Hipertiroidizm'de bazı is-

tisna durumları hariç, uptake %30'un üstüne çıkar. Hipotiroidizmde ise uptake %5'in altındadır.

4. İYODÜR GİRİŞİNİ İNHİBE EDEN ANYONİK İLAÇLAR

Tiroid hücresi membranında iyodür uptake'ini yapan aktif transport sistemine karşı bu iyonla yarışan tiyosyanat (SCN^-), perklorat (ClO_4^-), perteknetat (TcO_4^-) ve nitrat (NO_3^-) gibi anyonlar uptake'i inhibe ederek tiroidde hormon sentezini bloke ederler, hipofonksiyon oluştururlar ve guvatr yapabilirler. Bu anyonlardan en güçlüsü **perklorat iyonu**dur; sodyum veya potasyum perklorat şeklinde kullanılır. Günde 1 g'dan daha düşük dozlarda kullanıldığında yan tesir insidensi düşük ise de geri-dönüşsüz aplastik anemi yapması nedeniyle kullanılması tavsiye edilmez. Ayrıca, bu tür ilaçların etkinliği, besinle fazla iyod alındığında belirgin şekilde azalır. Etkinliklerinin alınan iyod miktarına göre değişmesi bir sakınca oluşturur.

HİPERTİROİDİZMİN TEDAVİSİ

Graves–Basedow hastalığının tedavisi **üç şekilde yapılır:** (i) Antitiroid ilaçlarla yapılan palyatif tedavi, (ii) Cerrahi girişimle tiroidin bir kısmının çıkartılması (subtotal tiroidektomi). (iii) Radyoaktif iyodla tiroid folikül hücrelerinin kısmen tahrip edilmesi (radyoterapi). Son iki yaklaşım radikal tedaviye olanak verir; hastayı kalıcı bir şekilde ötiroid duruma getirirler. Ancak önemli bir sakıncaları görece sık bir şekilde kalıcı hipotiroidizm oluşturmalarıdır. Bu bölümde antitiroid ilaçlarla yapılan tedavi üzerinde durulacaktır.

İlaçla tedavi için **rutin olarak** tiyoüre türevi ilaçlar ve **özel durumlarda** iyodür kullanılır. Tiyoüre türevleri, tiroidi fazla büyümemiş olan ağır olmayan genç hastalarda daha fazla etkili, yaşlı ağır veya tiroidi fazla büyümüş hastalarda ise daha az etkilidir. Bu ilaçlar hasta ötiroid duruma gelene kadar başlangıçta yüksek dozlarda (örneğin günde genellikle 200-400 mg propiltiourasil) ve genellikle 4-8 hafta verilirler. Ötiroid durum hastaların bir kısmında daha uzun süren bir uygulama sonunda sağlanabilir. Sonra doz azaltılır; hastalık belirtilerinin yeniden ortaya çıkmasını önleyecek, fakat hipotiroidizm oluşturmayacak bir düzeyde tutularak tedavi idame ettirilir. Son zamanlarda bazı araştırmalar, hasta ötiroid hale geldikten sonra antitiroid tedaviye düşük doz (örneğin 25-50 μg) levotiroksin sodium eklenmesi ile remisyon şansının arttığını göstermiştir. Daha önce değinilen nedenlerle (bkz. s.1119) ilaç tedavisi ile hastalığın belirtilerinin düzelmeye başlaması, en az birkaç haftalık **latent periyod**dan sonra olur; propiltiourasil'in etkisi metimazol'unkine göre daha erken başlar. Daha önce hasta iyodlu ilaçlar almışsa, latent periyod daha da uzun olur. İdamenin uzun süre (genellikle 18 ay) devam ettirilmesi gerekir. Uygulamaya son verdikten sonra hastalar uzun süre gözlem altında tutulmalıdırlar; çünkü tedavi edilen olguların % 60–80 kadarında **nüks** (relaps) olur. Ağır ekzoftalmosa karşı, yüksek doz glukokortikoid (örneğin, önce 7–14 gün, bölünmüş dozlar halinde günde 100 mg prednizon ve sonra aynı dozu gün aşırı vererek) uygulanır ve pretibial ödem için lokal glukokortikoid veya octreotid kullanılır.

Antitiroid ilaçlar hipertiroidizm'de radikal tedavi sağlamazlar. Yukarıda belirtildiği gibi, hastaların ancak %20–40 kadarında düzelme (remisyon) yapabilirler ve düzelme sağlananlarda ilaç kesildikten sonra hastalık yeniden nüksedebilir. Eğer nüks olmamışsa, bu, hastalığın doğal seyri nedeniyle belirtilerin bir süre için gerilediğini gösterir. Tirotoksikozlu hasta ilaçla ötiroid hale getirildiğinde, hastalık sırasında anormal olan tiroid baskılama testi normal duruma gelir. **Hastada tiroidin baskılanabilmesi** (süprese edilebilmesi), hastalık belirtileri tamamen düzelmese bile, antitiroid tedavinin başarılı olduğunu gösteren bir işarettir. Hastaların ancak %50'den düşük bir oranında remisyon yapabilmeleri nedeniyle, hipertiroidizmin başlangıç tedavisi için antitiroid ilaçların önemleri kısıtlıdır. Bazı hekimler, hipertiroidizm tedavisi için, özellikle hasta orta yaşlı veya yaşlı ise ve/veya hastalık ağırsa, böyle bir tedaviyi denemeksizin **doğrudan doğruya totale yakın tiroidektomi** yapılmasını veya radyoaktif iyod uygulanmasını tercih ederler.

Graves–Basedow hastalarının tedavisi için, totale yakın tiroidektomiye karar verilmişse, hastanın **cerrahi girişime hazırlanması** için önce tiyoüre türevi ilaçlarla tedavi yapılır ve hasta ötiroid hale getirilir. Bundan sonra, ameliyata on gün kala **iyodür tedavisine** başlanır. Yukarıda da belirtildiği gibi, günümüzde bu uygulama giderek daha az yapılmaktadır. İyodür tedavisine ameliyattan sonra 7–10 gün daha devam edilir. **İyodür tedavisinin tiroid salgısını azaltıcı etkisi çabuk (24 saat sonra) başlar ve 10–15 günde maksimuma erişir.**

Toksik adenom, tiroidde unilateral lobektomi yapmak veya düşük dozda (genellikle 20–30 mCi) radyoaktif iyod vermek suretiyle tedavi edilir; ancak bu uygulamalardan önce propiltiourasil veya metimazol verilerek hasta ötiroid duruma getirilmelidir. **Toksik multinodüler guvatr**ın tedavisi güçlük arzeder. Subtotal tiroidektomi ile tam bir tedavi mümkündür; fakat hastaların ameliyata dayanıklılığı düşüktür. Görece yüksek dozda radyoaktif iyod verilerek tedavi edilebilirler; fakat tek dozla bütün nodülleri tahrip etmek zordur ve uygulamanın tekrarlanması gerekebilir. **Antitiroid ilaç**lar, hastayı ancak kısa bir süre için kontrol altına alabilirler; bu ilaçlar sözü edilen durumlarda, sadece, **yukarıdaki uygulamalardan önce hastayı ötiroid hale getirmek** ve böylece ameliyatın veya radyoaktif iyod uygulamanın riskini azaltmak için kullanılırlar.

Sempatolitik ilaçlar: Hipertiroidizm halinde sempatik etkinlik bazı organlarda potansiyalize edilmiş durumda olduğu için hastalığın bazı belirtilerine karşı **propranolol ve diğer β–reseptör blokörleri** kullanılabilir. Bu ilaçlar özellikle kalpteki aşırı etkinliğe (bu arada supraventriküler taşikardilere) ve ekzoftalmosa karşı iyi gelirler. Antitiroid ilaçlarla birlikte veya radyoaktif iyod tedavisine yardımcı olarak verilirler. Aynı belirtilere karşı rezerpin ve guanetidin gibi adrenerjik nöron blokörleri de denenmiş, fakat β–blokörler kadar etkili bulunmamışlardır.

III. Tirotropin (TSH)

Tirotropin (TSH) ön hipofizdeki tirotrof hücreler tarafından salgılanan ve tiroid bezinin tiroksin ve triiyodotironin salgısını düzenleyen hormondur. Molekül ağırlığı 28.3

kilodalton olan bir glikoproteindir. Molekülünde amino asidler yanında galaktozamin ve glukozamin rezidüleri bulunur. Tirotropin molekülü, birbirine gevşek olarak (kovalent bağla değil) bağlanmış **iki zincirden oluşur:** (i) α zinciri, LH, FSH ve koryonik gonadotropin'in α zincirinin aynıdır; 96 amino asid rezidüsü içerir. (ii) β zinciri, 113 amino asidden oluşan ve tiroid hücresindeki reseptöre afiniteden, biyolojik ve immünolojik özgül etkinlikten sorumlu olan zincirdir. Bu iki zincir birbirinden ayrıldığında tirotropik etkinlik ortadan kalkar. β zincirinin biyolojik etkinlik gösterebilmesi için, α zinciri ile kombine olması gerekir. Tıbbi amaçla kullanılan tirotropin hormonları arasında ufak yapı farkları vardır ve bir memeliden elde edilen hormon diğerinde de etkilidir; ancak yabancı tirotropin'e karşı kısa zamanda antikor oluştuğundan ve oluşan antikorlar tirotropini bağladıklarından, tirotropin preparatlarına karşı kısa sürede tolerans gelişir.

Fizyolojik etkileri: TSH'nin memeli deney hayvanına injekte edildiğinde, tiroid kan akımını hızlandırdığı ve bezden tiroid hormonlarının salıverilmesini birkaç dakika içinde artırdığı gösterilmiştir. Salıverilmedeki artma, kolloidin içindeki tiroglobülin'in folikül hücresine endositozla alınmasındaki ve orada tiroid hormonlarına parçalanmasındaki artmaya bağlıdır. TSH, ayrıca hormon biyosentezini de hızlandırır. Folikül hücresi içine iyodür transportunu **bifazik** bir biçimde etkiler; başlangıçta 4 saat kadar süren akut azalma yapar, daha sonra artma yapar. İyodürün organikleşmesini, folikül hücresinde H_2O_2 oluşumunu artırmak suretiyle hızlandırır. Sentez edilen tiroglobulin'in folikül hücresinden jel içine transferini de hızlandırır.

İnjeksiyonlara yeterli bir süre devam edilirse **tiroidde histolojik değişiklikler** de oluşur. Folikül epitel hücreleri yassı durumdan silindirik duruma geçerler; böylece folikül boşluğu ufaltılır ve içinde depo edilmiş kolloid azaltılır. Kolloidin içinden tiroglobülin kaybolmasının hızlanması vakuol oluşumuna neden olur. Uzun süren (kronik) TSH stimülasyonu, tiroid folikül hücrelerinde transkripsiyon ve çeviri (translasyon) etkinliğini artırır ve sonuçta **hiperplazi ve guvatr oluşturur.** Plazmada tiroid hormonlarının düzeyi yükselir. Tiroidin iyod uptake hızı fazlalaşır.

Tiroid folikül hücrelerinde, **TSH'ye özgü reseptörler** hücre membranı üzerinde yerleşmişlerdir. Bunlardan TSH tarafından aktive edilmeleri, tiroid hücresinde adenilil siklaz enzimini aktive eder ve siklik AMP oluşumunu artırır. Yukarıdaki etkilerin bir bölümü bu mekanizma ile oluşturulur.

Salgılanması ve eliminasyonu: Hipofiz ön lobundan tirotropin salgılanması iki faktör tarafından kontrol edilir: **(i) Tiroid hormonları:** Tiroid hormonları gerek hipotalamus ve gerekse hipofiz ön lobu düzeyinde etki yaparak tirotropin sentez ve salgılanmasını inhibe ederler (bkz. 76. Konu Şekil 76.3). Bu inhibisyon, serum T_3 düzeyi ile değil, T_4 düzeyi ile korrelasyon gösterir; fakat hücre içine giren T_4 orada monodeiyodinasyona uğrayarak T_3'e dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır. Tiroid hormonlarının tirotrof hücrelerde yaptığı inhibisyon, onların bu hücrelerin TRH'ye duyarlığını azaltmalarına bağlıdır. Uzun süre tiroid hormonu uygulandığında tirotrof hücrelerde **TRH reseptörlerinin azaldığı** bulunmuştur; bu durum uzun sürede gelişen duyarlık azalmasından sorumlu olabilir; fakat tiroid hormonlarının hemen oluşturdukları TRH'ye duyarlık azalmasının mekanizması bilinmemektedir. **Kretinizm ve miksödem**'de tirotrof hücrelerin TRH reseptörlerinin sıklığı artar ve kanda **tirotropin düzeyi yükselir.** Antitiroid ilaçlarla tedavi edilen hastalarda veya tiroidektomi yapılanlarda da aynı durum oluşur. (ii) Tirotropin salıverici hormon (TRH): Hipotalamustan salgılanır ve hipofiz ön lobuna taşınarak tirotrof hücrelerin T_3'ün inhibitör etkisine duyarlığını azaltır ve tirotropin salgılanmasını artırır.

Yukarıdaki duruma göre, ön hipofizdeki tirotrof hücrelerden TSH salgılanma hızı, tiroid hormonları ile TRH arasındaki dengeye bağlı olarak ayarlanır. Ayar mekanizması çok duyarlıdır; tiroid hormon düzeyinde oluşan çok ufak bir değişme bile TSH salgılanmasını etkileyebilir.

Normal kimselerin çoğunda serumdaki tirotropin düzeyi 0.5–5 μÜ/ml'dir; deneklerin %10 kadarında bu değer ölçülemeyecek kadar küçük (1 μÜ/ml>) bulunmuştur. Tirotropinin normal üst limiti laboratuardan laboratuara değişkenlik gösteir. **Hipotiroidizm olgularında** serum tirotropin düzeyinde nadir isôisnalar hariç, meydana gelen yükselmenin derecesi ile **hastalığın ağırlığı arasında korrelasyon vardır. Basit toksik–olmayan guvatrın** patojenezinde tirotropin önemli rol oynar; fakat bu tür guvatr olgularında serumda tirotropin düzeyi genellikle artmamıştır. Olasılıkla follikül epitel hücreleri, tirotropinin etkilerine karşı aşırı duyarlılaşmışlardır. Tirotropin hipersekresyonuna bağlı nadir bir hipertiroidizm türü hariç, hipertiroidizm olgularında serum tirotropin düzeyi normalin altındadır. Sekonder (ön hipofiz yetmezliğine bağlı) ve tersiyer (hipotalamik yetmezliğe bağlı) hipotiroidizm olgularında da tirotropin salgılanması ve serumdaki düzeyi düşer.

Tirotropin'in normalde plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 35 dakikadır. Hipotiroidizm halinde yıkımı yavaşlar ve bu süre uzar. Hipertiroidizm halinde yarılanma ömrü kısalır.

Tirotropin'in yan tesirleri ve kontrindikasyonları, tiroid hormonlarınkine benzer. Koroner yetmezliğini, konjestif kalp yetmezliğini ve adrenal korteks yetmezliğini artırır. Bu hastalıkları olan kimselerde ve yeni myokard infarktusu geçirenlerde kullanılmamalıdır.

Kullanılışı: Sığır hipofizinden elde edilen saflaştırılmış tirotropin ilaç olarak hazırlanmıştır.

Tirotropin preparatı, etkisine karşı kısa zamanda **tolerans** geliştiği (antikor oluşumu nedeniyle) ve tiroid hormonu preparatlarıyla daha kolay ve ucuz tedavi yapıldığı **için hipotiroidizm tedavisinde kullanılmaz.** Toksik guvatr ve tiroid kanseri olgularında, tiroid bezinin daha fazla iyod tutmasını sağlamak ve böylece **radyoaktif iyodun etkinliğini artırmak** için, onunla yapılan tedaviden önce uygulanmak suretiyle yardımcı ilaç olarak kullanılır. Bu amaçla, birkaç gün, günde 3 kez 10 Ü dozunda tirotropin injekte edilir ve sonra radyoaktif iyod verilir.

TSH stimülasyon testi: Hipotiroidizm olgularında tiroid bezinin fonksiyonel kapasitesini kantitatif olarak de-

ğerlendirmek amacıyla kullanılan bir testtir. Üç gün süre ile günde bir kez 5 veya 10 Ü i.m. TSH uygulanır. Son dozdan 24 saat sonra radyoaktif iyod uptake testi yapılarak, tiroidin yanıt verme kapasitesinde meydana gelen değişiklik, ilaçtan önceki ölçüme göre değerlendirilir. Hipopitüvitarizme bağlı hipotiroidizm halinde TSH, tiroid salgısını ve dolayısıyla iyod uptake'ini artırdığı halde, tiroid dokusunun harap olmasına bağlı olgularda iyod uptake'ini artırmaz.

TSH stimülasyon testinin diğer bir kullanılış yeri aşağıda belirtilmiştir: Hipertiroidizm bazı olgularda zamanla hipotiroidizme dönüşebilir. Bu hastalarda tedavi için kullanılan antitiroid ilaçların bir yan tesiri olarak da hipotiroidizm ortaya çıkabilir. Doğal olarak oluşan hipotiroidizm ile ilaca bağlı olan hipotiroidizm, **TSH testi ile ayırt edilebilir.** Birinci durumda tiroid bezi TSH'ye yanıt verir.

TSH stimülasyon testi, hipertiroidizm kuşkulanılan olgularda tiroid sintigrafisinde inaktif gibi gözüken odakların fonksiyonel durumunu değerlendirmek amacıyla da kullanılabilir.

Son yıllarda, tiroid kanserlerinde metastazın araştırılmasında kullanılan tüm vücut iyod taramalarının hazırlığında, rekombinant TSH enjeksiyonu giderek önem arzetmektedir. Hastanın tiroksin tedavisinin kesilmesi ile maruz kalacağı hipotiroidiye bağlı yaşam kalitesindeki düşmeler, bu sayede azaltılabilmektedir. Bu yöntemle yapılan tiroglobulin ölçümleri ve iyod taraması ile birlikte boyun USG ile yapılacak görüntülemenin, metastaz taramasında en yüksek öngörüsel değere sahip olduğu tespit edilmiştir.

IV. Tirotropin Salıverici Hormon (TRH)

Hipotalamustan salgılanan ve hipofiz ön lobundaki tirotropin salgılayan hücreleri stimüle eden bir nörohormondur. Aynı yerdeki hücrelerin **prolaktin** salgısını da artırır. Hipotalamustan başka beynin diğer yerlerinde bulunmuştur; hormonal fonksiyonu yanında nöromediyatör olarak da rol oynar (bkz. 54. Konu). Hipotalamustan salgılanması, tiroid hormonları ve sinirsel impulslar tarafından kontrol edilir. Beyinde noradrenerjik yolakların stimülasyonu TRH salgılanmasını artırır; dopaminerjik veya serotonerjik yolakların stimülasyonu ise TRH salgılanmasını inhibe eder. Hipotalamusta, özgül opioid reseptörlerinin morfin tarafından aktivasyonu da inhibisyona neden olur. TRH'nin farmakolojik dozlarda plazma kortizol düzeyini yükselttiği bulunmuştur; bu, olasılıkla ACTH salgılanmasının artmasına bağlıdır.

Kasaplık hayvanların beyin sapından saf olarak izole edilmiş, yapısı aydınlatılmış ve sentezi yapılmıştır. Bir tripeptid olup, kimyasal adı **piroglutamilhistidin–prolinamid**'dir. İlaç olarak adı **protirelin**'dir; sentezle yapılır.

TRH'nin deney hayvanlarında, farmakolojik dozlarda SSS'ni stimüle ettiği, EEG'de ve davranışta uyanca (arousal'a) ve motor aktivitede ve kas tonusunda artmaya neden olduğu bulunmuştur; ayrıca sempatik hiperaktivite belirtileri oluşturduğu saptanmıştır. SSS'ni deprese eden genel anestezik ilaçların yaptığı depresyonu antagonize eder (**analeptik etki**). Ön hipofizden prolaktin salıverilmesini ve akromegalili hastalarda (fakat normal kimselerde değil) büyüme hormonu salıverilmesini de stimüle eder.

TRH, tiroid hastalıklarında bir tanı testi olan **TRH stimülasyon testi** ile ön hipofiz fonksiyonunun ve dolaylı olarak tiroid fonksiyonunun incelenmesi için kullanılır. TRH ile ön hipofizin tirotrof hücreleri stimüle edildiği zaman, serum TSH düzeyinde oluşan artma, onun bazal serum düzeyi ile doğru orantılı boyutlarda olur. TRH uygulanması, TSH salgılanmasında mevcut eksikliği veya fazlalığı abartılmış bir şekilde ortaya koyar. Bu testin yapılışına Kitabın 7. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2516).

İlginç olarak **majör depresyonlu** (özellikle ünipolar depresyonlu) hastalarda TRH testine verilen TSH yanıtının normalin altına düştüğü yani küntlenmiş olduğu bulunmuştur; aynı durum alkoliklerde de olabilir. Bu bulgunun majör depresyonun patojenezinde öneminin olup olmadığı bilinmemektedir. TRH, **SSS'nin travmatik ve dejeneratif bozukluklarının** tedavisi için kullanılmıştır; alınan sonuçlar tartışmalıdır. Endokrin nitelikte olanların dışında önemli bir yan tesiri yoktur.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. TİROİD HORMONLARI

1. **Levotiroksin sodyum müstahzarları:**
   - Euthyrox Tablet (Merck İlaç): 25 mcg, 50 mcg, 150 mcg, 200 mcg levotiroksin sodyum, 50 tablet/kutu.
   - Levotiron Tablet (Abdi İbrahim): 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg ve 100 mcg levotiroksin sodyum, 100 tablet/kutu.
   - Tefor Duotab Tablet (Merck Sharp & Dohme): 0,1 mg levotiroksin sodyum, 100 tablet/kutu.
2. **Liyotironin sodyum müstahzarları:**
   - Tiromel Tablet (Abdi İbrahim): 25 mcg liyotironin sodyum, 100 tablet/kutu
   - Bitiron Tablet (Abdi İbrahim): 12,5 mcg liyotironin ve 50 mcg levotiroksin, 100 tablet/kutu.

II. ANTİTİROİD İLAÇLAR

1. **Propiltiourasil müstahzarları:**
   - Propycil Tablet (Dr. F. Frik): 50 mg propiltiyourasil, 20 ve 50 tablet/ kutu.
2. **Metimazol müstahzarları:**
   - Thyromazol Tablet (Abdi İbrahim): 5 mg metimazol, 100 tablet/kutu.
3. **Sodyum ve potasyum iyodür:**
   - Müstahzarları yoktur; reçete ile eczanede "doymuş potasyum iyodür solüsyonu" veya "Lugol Solüsyonu (TF*)" şeklinde yaptırılabilirler.

III. DİĞER İLAÇLAR

1. **Tirotropin (TSH) müstahzarları:**
   - Thyrogen Flakon I.M. (Genzyme): 0,9 mg tirotropin alfa, 2 flakon/kutu.
2. **TRH (protirelin) müstahzarları:**
   - TRH-Ferring Ampul I.V. (Ferring) 0,2 mg protirelin/ml, 1 ml x 1 ampul/kutu.

* Türk Farmakopesi 1974.

80. Konu
KALSİYOTROPİK İLAÇLAR:
PARATİROİD HORMONU, D VİTAMİNİ, KALSİTONİN, BİFOSFONATLAR VE DİĞERLERİ

Giriş • Kemik Dokusunun Temel Özellikleri • Kalsiyum ve Kalsiyum Homeostazı • I. Paratiroid Hormonu (PTH) ve türevleri • Teriparatid• II. D Vitamini ve Aktif Türevleri/Metabolitleri • Absorpsiyon, Dağılım Biyoaktivasyon ve Eliminasyon • D vitamini Reseptörü • Fizyolojik ve Farmakolojik Özellikleri • D Vitamini Preparatları ve Aktif Türevleri • Kullanılış • D Vitamini Zehirlenmesi • III. Kalsitonin • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Preparatları • Kullanılışı • IV. Bifosfonatlar • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Özellikleri • Kullanılışları • İlaçlar • Yan Tesirleri • Kontrindikasyonları • V. Kalsiyum Metabolizmasını Etkileyen Diğer Hormon ve İlaçlar • Estrojenler ve Androjenler • Büyüme hormonu • Glukokortikoidler • Tiroid hormonları • Sodyum fluorür • Diğerleri • VI. Kalsiyum Bileşikleri • Kalsiyum Metabolizması Bozukluklarında Kullanılan İlaçların Klinik Farmakolojisi • Müstahzar Örnekleri •

Kalsiyotropik ilaçların etkilerinin, etki mekanizmalarının ve klinik önemlerinin iyi anlaşılabilmesi için bu ilaçlara değinmeden önce hepsinin ortak hedef organları olan kemiklerin fizyolojisi ve kalsiyum ve kalsiyum homeostazı hakkında genel bilgi verilmesi uygun görülmüştür.

Kemik dokusunun temel özellikleri

Kemiklerin iki önemli fonksiyonu vücuda destek olmaları ve **kalsiyum rezervuarı** olmalarıdır. Bileşiminin yaklaşık 2/3'ünü mineral ve 1/3'ünü organik maddeler oluşturur. Mineralin %95' ini hidroksiapatit (Ca_{10} $(PO_4)_6$ $(OH)_2$) şeklindedir. Kemikte bulunan kalsiyumun bir bölümü vücut sıvılarındaki kalsiyum iyonu ile denge halindedir. Kemiğin organik maddesinin büyük kısmı **tip 1 kollajen** halindedir; kollajen dışındaki önemli organik maddeler arasında osteokalsin ve "dönüştürücü ("transforming") büyüme faktörü (TGF)" bulunur. Organik matriksin %2'sini ise kemiğin yapılmasından, rezorpsiyonundan ve kemiğin yenilenmesinden ("remodelling"den) sorumlu olan **kemiğe özgü 3 tür hücre** oluşturur. Bunlardan **osteoblastlar**, primitif mezenşimal hücrelerden türerler ve salgıladıkları maddelerle hem kemiğin matriksini oluştururlar ve hem de matriksi mineralize ederler. **Osteoklast hücreler,** prekürsör mononükleer hücrelerden türerler ve oluşmuş kemiği hem hücresel (özellikle H+–ATPazlar aracılığıyla) ve hem de fizikokimyasal proçeslerle yıkarlar ve onun rezorpsiyonuna neden olurlar. **Osteosit hücreler** osteoblastların farklılaşmış şeklidir ve kemik dokusunun beslenmesini sağlarlar. Kemik oluşumunun **(osteoblastik etkinliğin)** serumda ölçülen **göstergelerinden biri kemiğe–özgül alkalin fosfatazdır**; bu madde osteoblastların sitoplazma membranında bulunur ve osteoblastik etkinlik sırasında salgılanır. Diğer bir madde osteoblast kaynaklı, K vitaminine–bağımlı gama–karboksiglutamik asidli protein (kemik Gla proteini) olan **osteokalsin**'dir; serumdaki düzeyi kemik mineralizasyonunun hızına paralel olarak değişir. Osteoblastların kemik matriksine kollajen fibrilleri salgılamasının hızını yansıtan **serum tip 1 prokollajen karboksi–terminal propeptidi (P1CP) düzeyi** de diğer bir göstergedir. Osteoklastik etkinliğin **(kemik rezorpsiyonunun) göstergeleri** plazmadaki "tartrata–rezistan asid fosfataz (TRAP)"düzeyi, "idrardaki tip 1 kollajenin deoksipiridinolin çapraz–bağlanmış (cross–linked) teleopeptid alanı" düzeyi ve idrar kalsiyum/kreatinin oranıdır (Cassidy ve diğ., 1995).

Bebeklikten otuzlu yaşların ortasına kadar kemik oluşumu, kemik rezorpsiyonundan daha hızlı olur ve o yaşlara kadar kemik kitlesi artar (kemik kitle birikmesi). Kitle artması prepubertal ve pubertal dönemde en hızlı olur.

Anatomik bakımdan **iki türlü kemik dokusu** ayırt edilir: **Kortikal kemik** (som kabuk) ve **trabeküler kemik** (süngerimsi öz). İskeletin eklenti (apendiküler) kısmındaki kemikler (ekstremitelerinki gibi), kortikal kemikten zengindir. Vertebralar, pelvis ve kafa kemikleri gibi iskeletin eksen (aksiyel) kısmındaki kemikler ise trabeküler kemikten zengindir. Trabeküler kemik, kalsiyum rezervuarı olarak rezorpsiyona elverişli daha geniş bir yüzey alanı oluşturur.

Gelişme çağında meydana gelen **kemik modelleme** (modelling) ve erişkin çağda yaşam boyu meydana gelen **yeniden modelleme** (remodelling) olayları, osteoblastların ve osteoklastların eşgüdümlü ortak çalışmaları ile olur.Osteoblastlar salgıladıkları faktörlerle osteoklastların sayılarını ve etkinliklerini artırabilirler. Kararlı durumda modelleme sırasında belirli bir zamanda oluşan kemik miktarı rezorpsiyonla kaybolan kemik miktarına eşittir. Rezorpsiyon ve kemik oluşumu olayları arasında bir kenet ("coupling") vardır. Ancak rezorpsiyondaki artma veya azalmanın kemik oluşumuna yansıması **birkaç haftalık latent süreden** sonra olur.

Kalsiyum ve kalsiyum homeostazı

Paratiroid hormonu, D vitamini ve daha az derecede olmak üzere kalsitonin vücutta kalsiyum dengesinin düzenlenmesinden sorumludurlar. Bu düzenlemeyi birbirleri ile karmaşık bir şekilde etkileşerek ve böylece biri diğerinin etkisini tamamlayarak bütünleşik (integre) bir biçimde yaparlar.

Kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesine, yukarıda adı geçen üç ana düzenleyici hormona ilave olarak **ikinci planda olmak üzere** estrojenler, androjenler, glukokortikoidler, tiroid hormonları ve büyüme hormonu da katkıda bulunur (bkz. 78., 79. ve 84. Konular).

Plazmada normal kalsiyum düzeyi oldukça sabittir; ortalama 9.5mg/dl'dir ve 8.5 ile 10.4 mg/dl (veya 2.1 mM ile 2.6 mM) arası gibi dar bir aralıkta değişir. Plazmada kalsiyum **3 fraksiyon** halinde bulunur: **(i) İyonize kalsiyum:** Totalin %50'sini teşkil eder. **(ii) Proteine bağlı kalsiyum:** Totalin %40'ını oluşturur. Bu fraksiyondaki kalsiyumun %90'a yakını albumine ve geri kalanı globulinlere bağlanmıştır. Kalsiyumun proteinlere bağlanması **pH'ye bağımlı** olduğu için kan pH'sinin değişmesi bağlı kalsiyumun total içindeki payını değiştirir. Şöyle ki asidoz bağlanmayı azaltır ve iyonize kalsiyum düzeyini yükseltir. Alkaloz ise (hiperventilasyona bağlı akut respiratuvar alkaloz sırasında olduğu gibi), bağlanmayı artırır, iyonize kalsiyum düzeyini düşürür ve tetani belirtilerine yol açabilir. Hipoproteinemi durumunda plazmadaki total kalsiyum düzeyi düşer; fakat iyonize kalsiyumun düzeyi değişmez. **(iii) Suda çözünen kompleks şeklindeki kalsiyum:** Plazmadaki total kalsiyumun %10'unu teşkil eder; kompleks, kalsiyumun plazmadaki fosfat, sitrat, bikarbonat ve benzeri anyonlarla birleşmesi sonucu oluşur. Bu fraksiyondaki kalsiyum iyonize değildir. Birinci ve üçüncü fraksiyonlar kapillerlerin çeperinden difüze olabilir ve ikisi birlikte **difüzyona veya ultrafiltrasyona elverişli fraksiyonu** oluşturur; bu fraksiyon ekstraselüler sıvıdaki kalsiyumla denge halindedir. İkinci fraksiyon difüzyona elverişli değildir.

Kalsiyumun bir kısmı hücre içinde, membran, mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi çeşitli hücre organellerine bağlanmış durumdadır; diğer kısmı ise sitosolda serbest durumdadır.

Kalsiyumun başlıca fonksiyonlarına ve kalsiyotropik hormonlar tarafından etkilenen olaylar olan kemiklerde kalsiyum toplanması ve salıverilmesi (mobilizasyonu) barsakta kalsiyum absorpsiyonu ve böbreklerden ve barsaktan kalsiyum itrahı olaylarına Kitabın 6. Baskı 3. Cildinde ayrıntılı olarak değinilmiştir (bkz. s. 2665–69).

Kalsiyum dengesi: Kararlı durumda vücuttaki günlük kalsiyum bilançosu aşağıdaki şekildedir. Gelişmiş ülkelerin diyet düzeyinde, yiyecek ve içeceklerden günde ortalama yaklaşık **1000 mg kalsiyum alındığı** bulunmuştur. Bunun yaklaşık 1/3'ü (360 mg) barsaklardan absorbe edilir ve ekstraselüler sıvı kompartmanına girer. **Postmenopozal dönemde** estrojen salgısının azalması göreceli D vitamini eksikliği yapar ve absorpsiyon oranını aşağı düşürür; bu nedenle bu dönemde kadınların, kalsiyum dengesini sıfırlayabilmek (negatifleşmesini önlemek) için günde ilave olarak 500–1500 mg kalsiyuma gereksinimleri vardır. **Normal erişkinlerde** barsaktan absorbe edilen ortalama 360 mg kalsiyumun yarıdan biraz fazlası (190 mg), barsak salgı bezleri tarafından dışarı salgılandığından **net absorpsiyon 170 mg kadardır.** Bu miktar idrarla bir günde itrah edilen miktara eşittir. Ancak **büyüme çağında** olanlarda giriş çıkıştan fazladır ve fazlalık kemik oluşumu için kandan çekilen miktarı karşılar.

Kalsiyumun büyük bir bölümü (yaklaşık 1000 g), kemiklere bağlanmış durumdadır; kemikler **ana kalsiyum rezervuarını** teşkil ederler. Kemiklerle vücut sıvıları arasında devamlı kalsiyum alışverişi yapılır; kararlı durumda günlük giriş ve çıkış birbirine eşittir. Şöyle ki erişkinlerde hergün 550 mg kalsiyum kemiklerden vücut sıvılarına salıverilir ve ona eşit miktarda kalsiyum ters yönde kemiklere transfer edilir. Kısaca belirtmek gerekirse, büyümesini tamamlayanlarda gerek vücuda günlük girişle çıkış ve gerekse kemiklere günlük girişle çıkış kendi aralarında eşittir. Kandaki difüzyona elverişli kalsiyum fraksiyonu ile denge halinde (konsantrasyonca yaklaşık ona eşit) olan ekstraselüler kalsiyum düzeyi, hücre içinde sitoplazmadaki kalsiyum düzeyine göre çok yüksektir (10.000 kez daha yüksek). Daha önce belirtildiği gibi hücrelerde kalsiyumun büyük bölümü sitoplazmada değil, çeşitli hücre organelleri içinde ve bağlı durumda bulunur.

I. Paratiroid hormonu (PTH) ve türevleri

Paratiroid hormonu (1–84 PTH veya kısaca PTH) yaklaşık 9500 dalton molekül ağırlığında ve tek zincir halinde dizilmiş **84 amino asid** rezidüsünden oluşan lineer bir polipeptid'dir; paratiroid bezleri tarafından salgılanır. Paratiroid hücrelerinde, kısmen daha uzun zincirli 115 amino asid rezidülü **preproparatiroid hormonu** ve 90 amino asid rezidülü **proparatiroid hormonu** şeklinde bulunur. Prepro– ve prohormon şekilleri salgılanmazlar ve inaktiftirler. İlk 29 veya 34 amino asidden oluşan molekül parçası sentez edilmiş ve tüm molekülünkine yakın derecede etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Etki için önemli olan N–ucundaki ilk 27 amino asiddir; ilk 34 amino asidden oluşan kısım hormonun etkinliğinin tamamını gösterir. Sığır ve domuz paratiroid hormonu molekülünde, bazı amino asidler insan hormonundakilerden farklıdır.

Paratiroid bezleri dışında, overler, böbrekler, ve akciğerler gibi bazı organların maliny tümörleri de paratiroid hormonuna benzer etkinlik gösteren polipeptidler salıverirler.

Paratiroid hormonu, **plazmada değişik zincir uzunluğundaki parçalar (segmentler)** halinde bulunur. Bunların çoğu bu hormona özgü immünoreaktivite gösterirler; fakat hormonunki kadar fazla biyolojik etkinlik göstermezler. Bu nedenle plazmada radyoimmünoeseyle ölçülen hormon etkinliği ile biyoeseyle ölçülen etkinlik arasında büyük fark vardır. Böyle bir farklılık diğer hormonların çoğunda görülmez veya PTH için olduğu kadar fazla olmaz. Paratiroid bezinden PTH ile birlikte **paratiroid hipertansif faktörü (PHF)** adı verilen ve damar düz kaslarında kalsiyum kanallarını açıp düz kası büzen bir peptid de salgılanır.

DNA rekombinasyonu teknolojisi ile üretilen **teriparatid** adlı PTH fragmanı postmenopozal osteoporoz tedavisinde ilaç olarak çıkarılmış bu bölümün sonuna konulmuştur.

Paratiroid bezinde PTH sentezinin ve salgılanmasının **ana düzenleyicisi kandaki iyonize kalsiyum**dur. Kalsiyum sentez ve salgılanmayı negatif feedback mekanizma ile inhibe eder ve PTH salgılanma hızı ile plazma iyonize Ca^{2+} düzeyi arasında ters orantı vardır. Ca^{2+} düzeyi akut olarak düştüğünde PTH salgılanma hızı bazal hızın 5 katına kadar, düşme kronik olduğu takdirde 50 katına kadar artar. Kalsiyum düzeyinin düşmesi salgılanmayı çabuk bir

şekilde artırır; yükselmesi ise gene çabuk bir şekilde azaltır. Ca^{2+}'un hormon biyosentezi üzerindeki etkisi ise yavaş gelişir. Uzun süren hipokalsemi bezde **hiperplazi** ve uzun süren hiperkalsemi **atrofi** yapar. Ca^{2+} düzeyindeki azalmaya bağlı salgı hızlanmasına, **adenilil siklaz–sAMP sisteminin aktivasyonu** eşlik eder. Beta–adrenerjik agonist ilaçlar ve adenilil siklazı aktive eden diğer etkenler (prostoglandin E'ler gibi) PTH salgılanmasını stimüle ederler; adenilil siklaz inhibisyonu yapan etkenler ise (alfa–adrenerjik agonistler gibi) aksini yaparlar. Ekstraselüler **Mg^{2+} düzeyinin** PTH salgılanması üzerindeki etkisi Ca^{2+}'unki ile aynı yöndedir, fakat fizyolojik bakımdan daha az önemlidir. Magnezyumun barsaktan absorpsiyonu kalsiyotropik hormonlardan bağımsızdır ve serum magnezyum düzeyi esas olarak renal itrah eşiği ile düzenlenir. Hipomagnezemi şiddetli ise PTH salgılanmasını artıracağı yerde, paradoksik olarak azaltır ve hipokalsemi yapar.

Plazma fosfat düzeyindeki artma, fosfatın serbest kalsiyumla kompleks yaparak onun düzeyini düşürmesi suretiyle, **arteriyel kan pH'sindeki değişmeler** ise Ca^{2+}'un plazma albuminine bağlanma oranını değiştirmek suretiyle PTH salgılanmasını indirekt biçimde değiştirir.

Paratiroid hücrelerinde 1,25–$(OH)_2$ D_3 reseptörleri vardır ve bunların aktivasyonu PTH salgılanmasını baskılar. **Kalsitonin** salgılanmayı artırabilir; fakat bunun fizyolojik konsantrasyonda önemi yoktur; ancak tiroid medüller karsinomunda salgılanan yüksek konsantrasyondaki kalsitonin, PTH salgılanmasını artırır. Katekolaminler, beta–adrenerjik etkileriyle PTH salgılanmasını stimüle ederler. Prostaglandinler ve histamin de aynı yönde etki gösterir; bu endojen maddelerin PTH salgılanmasının düzenlenmesindeki fizyolojik önemleri kuşkuludur.

Eliminasyon: Paratiroid hormonu böbreklerde ve karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir. Az miktarda hormon ve PTH segmentleri, değiştirilmeden böbreklerden idrara itrah edilir. Hormonun eliminasyonu oldukça hızlıdır; plazmadaki **eliminasyon yarılanma ömrünün** 2–5 dakika arasında olduğu saptanmıştır. Paratiroid bezlerinin dördü birden çıkartıldığında kalsiyum düzeyindeki düşme bir saat içinde belirgin hale gelir.

Paratiroid hormonu reseptörü ve etki mekanizması: Böbrek tubulus hücrelerinden PTH'ye duyarlı olanlarda ve kemik hücrelerinde PTH'ye özgü reseptörlerin varlığı gösterilmiştir. Bunlar sitoplazma membranı üzerinde yerleşmişlerdir ve aynı yerdeki **adenilil siklazla ilişkilidir.** Reseptörün hormon tarafından aktivasyonu adenilil siklazı stimülatör düzenleyici protein (G_s)'nin aracılığı ile stimüle eder. Bazı **psödoparatiroidizm** olgularında düzenleyici proteinde (G_s'de) bir bozukluk vardır ve GTP ile aktive edilemez; bunun sonucu hedef hücrelerde PTH'ye karşı direnç oluşur.

Hedef hücrelerde PTH'nin etkileri sAMP aracılığı ile meydana gelir. Hiperparatirodizm halinde idrarla sAMP itrahı artar, hipoparatirodizm halinde ise sAMP itrahı normalin altındadır. Hormonun, kemiğin osteoklast hücrelerinde, membrandaki adenilil siklazdan başka, **hücre çekirdeğini etkilediği** ve orada mRNA sentezini artırdığı gösterilmiştir; ayrıca sitoplazmadaki mRNA'nın olgunlaşmasını da artırır. Bu etkiler sonucu osteoklastlarda çeşitli proteinlerin sentezi artar.

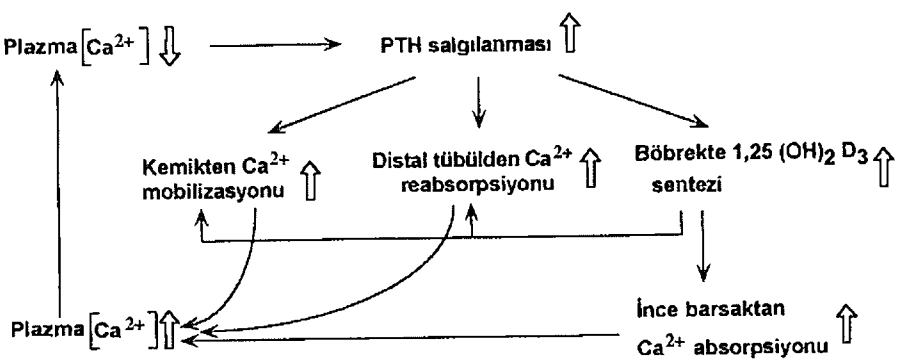
Fizyolojik ve farmakolojik etkileri

Paratiroid hormonunun en başta gelen görevi **hipokalsemiyi önlemek** ve meydana gelmişse **düzeltmek**tir. İnsanda veya deney hayvanlarında paratiroid bezlerinin çıkarılması kan kalsiyum düzeyini düşürür. Bu durumda kalsitonin etkisi egemen duruma geçmiştir.

Dışardan paratiroid hormonu verilmesi ise kalsemiyi yükseltir. Paratiroid bezlerinin hiperplazisinde (hiperparatirodizm) hiperkalsemi oluşur. PTH'nin kalsiyum ve fosfat metabolizması üzerindeki etkileri **D vitaminlerininkinlere pekçok yönden benzer; tek önemli fark** PTH'nin böbrekten fosfat itrahını belirgin şekilde stimüle etmesi, D vitamininin ise bu olayı inhibe etmesidir. Etkilerinin yakın benzerliği nedeniyle PTH ve D vitamini, kalsiyum dengesi üzerinde **sinerjistik etkileşme** gösterirler. Bu nedenle bu iki etkin faktörden birinin vücutta eksikliği halinde, diğerinin etkinliğinde de azalma olur. Etkilerinin benzerliği nedeniyle, hipoparatiroidizm tedavisinde PTH preparatları yerine, yüksek dozda D vitamini veya olağan dozda, güçlü etkili kalsitriol kullanılır. PTH, D vitaminlerinin vücutta etkin şekilleri olan 1,25–$(OH)_2$ türevlerine dönüşmelerini hızlandırır; bunun nedeni böbreklerde **1α–hidroksilasyon yapan enzimi indüklemesi**dir.

Paratiroid hormonunun **kan kalsiyum düzeyini yükseltmesi** aşağıdaki etkilerine bağlıdır:

(i) Kemiklerde paratiroid hormonu, **osteositik osteolizi ve osteoklastik kemik rezerpsiyonunu** adenilil siklaz /sAMP sistemi aracılığı ile **stimüle ederek** kalsiyum mobilizasyonu yapar. **Osteositler**in stimülasyonu ve osteoliz



Şekil 80.1 Plazma kalsiyum düzeyi ile paratiroid hormon (PTH) salgılanması arasındaki ilişkiler ve PTH düzeyindeki değişmenin kemiğe, böbrekteki Ca^{2+} reabsorpsiyonu ve 1,25–$(OH)_2D_3$ sentezine ve ince barsaktan Ca^{2+} absorpsiyonu üzerine yansımaları (kalın oklar yönüne göre artmayı veya azalmayı gösterir).

birkaç dakikada başlar; laküner osteositlerin Havers kanalları çevresindeki kemiği etkilemesi bu şekilde olur ve net bir kemik rezorpsiyonuna yol açmayabilir. İkinci olayda, önce prekürsör hücrelerin PTH tarafından mültinükleer **osteoklastlara** dönüştürülmeleri gerekir; bu nedenle osteoklastik kemik rezorpsiyonu saatler veya günlerle ifade edilen **uzun bir gecikmeden sonra** ortaya çıkar ve uzun süren PTH etkisi sırasında belirginleşir. Mobilize edilen kalsiyum dolaşıma ve ekstraselüler sıvı kompartmanına geçer. Kemik rezorpsiyonu sırasında kemiğin protein matriksinin yıkımı hızlanır ve kemikten **hidroksiprolin** ve "deoksipiridinolin çapraz-bağlanmış teleopeptid alanı" maddesinin salıverilmesi fazlalaşır. Bu maddelerin idrarla itrahı artar. PTH fazla salıverildiğinde osteoblastları inhibe eder. İntermitent olarak verildiğinde ise osteoblastları aktive eder. Uzun süren hormon etkisi altında osteoblastların sayısı artar ve total etkinliği fazlalaşır. Bu durumda **hem kemik oluşumu hem de rezorpsiyonu artmış,** başka bir deyişle **kemik turnover'i (remodeling) hızlanmıştır.**

Bu hormonun etkisi altında kemik dokusunda sitrik asid oluşumu artar; bu madde kalsiyumu suda çözünmeyen kompleks halinde bağlar. Bu olayın, hormon etkisi altında kemikten kalsiyumun mobilizasyonundaki önemi belli değildir.

(ii) Paratiroid hormonu **ince barsaktan kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu artırır.** Bu etki PTH'nin böbrekte sentezini artırdığı kalsitriol aracılığı ile olur. D vitamini yetersizliği durumunda, diğer etkiler gibi bu etki de azalır veya ortadan kalkar.

(iii) Hormon **böbrek tubuluslarında üç önemli etki yapar:** a) Ültrafiltrattaki Ca^{2+}'un reabsorpsiyonunu nefronun distal kısmını etkileyerek artırır. b) Öte yandan böbreklerde proksimal tübüllerden fosfat reabsorpsiyonunu azaltır; sonuçta fosfatüri artar ve vücut sıvılarında hipofosfatemi gelişir. c) Gerek PTH ve gerekse hipofosfatemi, böbrek tubulus hücrelerinde 1α–hidroksilaz enzimini stimüle eder ve böylece D vitamininin en etkin şekli olan 1,25–dihidroksi türevinin sentez hızını artırır.

PTH reseptörleri nefronun çeşitli bölümlerinde bulunur ve özellikle proksimal tubulus membranı üzerinde yoğunlaşmışlardır. Hormonun, kalsiyum reabsorpsiyonu üzerindeki etkisi kısmen, Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmının kortikal bölümü düzeyinde olur (yeni sınıflandırmada bu segment distal tubulusun bir parçasıdır). Hiperkalsemi halinde, glomerüler filtrattaki Ca^{2+} düzeyi arttığı için PTH'nn etkinliği azalır ve hiperkalsiüri önlenemez. PTH'nin nefron üzerindeki etkilerine de adenilil siklaz–sAMP sistemi aracılık eder.

PTH böbreklerde sodyum ve bikarbonat reabsorpsiyonunu azaltır; diüretik etki yapar; hafif hipokloremik asidoz yapabilir. Ürik asid itrahını azaltır.

Diğer etkiler : Hormonun etkisi altında süt ve salya içinde kalsiyum itrahı azalır. Hormon injeksiyonu kan basıncında kısa süren bir düşmeye neden olur; bunun böbrek ve karaciğer damar yatağında oluşan vazodilatasyona bağlı olduğu ileri sürülmüştür. PTH, hücre membranındaki kalsiyum kanallarını inhibe etmek ve hücre içinde sAMP düzeyini artırmak suretiyle damar düz kaslarını gevşetir.

Fonksiyon bozuklukları

Hipoparatiroidizm: Özellikle, tiroidektomi sırasında, tiroidin dört köşesi üzerine yerleşmiş ve ufak cüsseli olan paratiroid bezlerinin tiroid dokusu ile birlikte yanlışlıkla çıkarılması sonucu oluşur (post–şirürjikal hipoparatiroidizm). Boyundaki maliny tümörlerin temizlenmesi sırasında da aynı hata yapılabilir. Bazen otoimmün bir hastalık olarak gelişen atrofiye bağlı olabilir (idiyopatik hipoparatiroidizm).

Hipoparatiroidizmi taklid eden ve nadir görülen bir klinik durum **psödohipoparatiroidizm**'dir. Konjenital olan bu hastalıkta paratiroid bezlerinde bir bozukluk ve salgı azalması yoktur. Fakat hedef organların (kemikler gibi) hormona yanıt vermemesi söz konusudur. İskelet ve dişlerde yapı bozukluğu ve yumuşak dokuda kireçlenme olur ve kemikler yeterli derecede büyüyemez. Bu hastalığın patojenezinde **anti–reseptör antikor** oluşmasının önemi vardır. Bazı olgularda, PTH reseptörünün hedef hücre membranında adenilil siklazı aktive etmesine aracılık eden stimülatör düzenleyici protein (G_s) düzeyinde bozukluk olduğu saptanmıştır.

Hipoparatiroidizmde en önemli belirti **hipokalsemi**dir; diğer belirtiler buna bağlı ikincil belirtilerdir. İkincil belirtilerin en önemlisi **tetani**dir ve ölüme neden olabilir.

Hiperparatiroidizm: Başlıca iki şekilde oluşur: **(i)** Paratiroid bezlerinin **selim veya malign tümörleri** sonucu bez aşırı derecede hormon salgılar **(primer hiperparatiroidizm). (ii) Kronik hipokalsemi:** Kronik böbrek hastalıkları, D vitamini eksikliği ve bazı kronik barsak hastalıkları hipokalsemiye neden olabilir. Bu durum paratiroid bezlerinde **sekonder hiperplazi ve aşırı salgılama**ya yol açar.

Primer hiperparatirodizm halinde kanda hiperkalsemi ve hipofosfatemi oluşur ve serum alkalin fosfataz düzeyi yükselir. Böbreklerden kalsiyum itrahı fazlalaşır ve idrar taşı (ürolitiyazis) olasılığı artar. Kemiklerde osteoporoz ve deformiteler oluşur. Ekstraselüler sıvıda kalsiyum fazlalığı SSS'ni deprese eder, uyuklama ve koma hali gelişebilir.

Kronik böbrek yetmezliğinde sekonder hiperparatiroidizim gelişir. Bunun nedeni kalsitriol üretiminin azalması sonucu oluşan hipokalsemidir. Bu durumda plazmadaki PTH segmentleri böbrekten atılamadığından düzeyleri çok yükselmiştir. Maliny hastalıkların hiperkalsemisinden ayrılmalıdır; bu son durumda büyüme faktörleri, İL–1 gibi tümör dokusundan salgılanan faktörler veya kemik dokusunun tümör tarafından yıkılması osteoklastik etkinliği artırır.

Kullanılışı

Hipoparatiroidizmin rutin tedavisi için paratiroid hormonu değil, kalsiyum tuzları, kalsitriol, yüksek dozda D vitamini veya yapıca ve etkice bu vitamine benzeyen bir bileşik olan dihidrotaşisterol kullanılır. Bunların paratiroid hormonu preparatlarına üstünlükleri şunlardır: (i) ağız yolundan da uygulanabilirler, (ii) etkilerine karşı tolerans oluşmaz, devamlı kullanılabilirler, (iii) daha ucuzdurlar ve (iv) alerjik reaksiyon oluşturmazlar.

PTH'nin yukardaki acil durum dışında tek indikasyonu, **psödohipoparatiroidizmin tanısıdır**; bu hastalıkta belirli dozda PTH'nin yaptığı plazma kalsiyum düzeyi yükselmesi normalin altındadır.

Teriparatid

Paratiroid hormonu yapısındaki bir peptid fragmanının DNA rekombinasyonu teknolojisi ile üretilmiş şeklidir. Osteoporozda artmış olan kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Posmenopozal osteoporozun, kemik kırığı riski artmış erkeklerdeki ostoeperozun ve kortikosteroidlerin yaptığı osteoporozun tedavisi için günde 20 mikrogram, ciltaltına injekte edilerek uygulanır. Postmenopozal kadınlarda osteoproza ve kemik kırıklarına karşı ikincil önlemede teriparatid aşağıdaki koşullara uyanlarda kullanılır: (i) alendronatın veya risedronatın veya etidronat ın ya da stronsiyum ranelatın kontrindike olduğu ya da onları tolere edemeyenler, (ii) bu üç bifosfonat türünün bir yıllık tedaviye karşın yeterli bulunmadığı durumlar (diğer bir kırılganlık [frajilite] kırığı meydana gelmesi ve kemik mineral dansitesinin azalması gibi ve (iii) Kemik mineral dansitesi ölçümü, yaş ve kırık sayısı bakımından uygun olan kadınlar. Ağır böbrek yetmezliğinde, önceden var olan hiperkalsemide ve Paget hastalığı dahil metabolik kemik hastalıklarında kontrindikedir. Tedavi süresi en fazla 24 aydır.

II. D Vitamini ve Aktif Türevleri/Metabolitleri

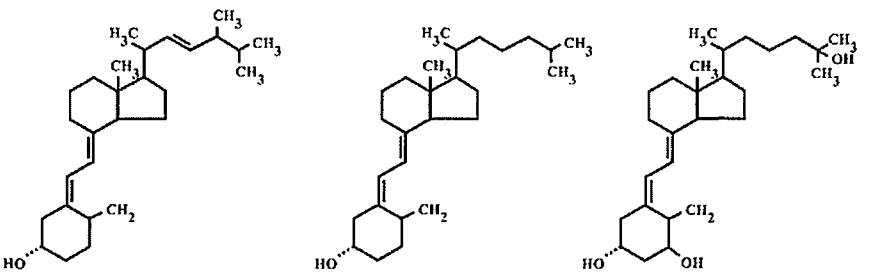
Kaynakları bakımından farklı, fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen **iki türlü D vitamini** vardır. Bunlardan biri **kalsiferol (D_2 vitamini)** dir. Bu madde bir ön–vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ültraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu **ergosterol,** kalsiferol (ergokalsiferol)'a dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidroksillenmek suretiyle etkin (hormon) şekli olan 1,25-$(OH)_2$ D_2 (1,25-dihidroksi D_2) vitaminine çevrilir.

D vitamininin ikinci türü olan **kolekalsiferol (D_3 vitamini)**'dir. Bu madde dışarıdan alınmaz, vücutta sentez edilir; bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, fakat bir **hormon analogunun öncülü** (prekürsörü) sayılır. Kolekalsiferol, vücutta cildin stratum granulosum tabakasında sentez edilip depolanan ve 5α–kolestan'dan türeyen **7–dehidrokolesterol**'un, cildin, güneş ışığı içindeki ültraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu oluşur. Kısmen, hayvansal kaynaklı besinler içinde alınır. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak etkin şekli olan **1,25–dihidroksikolekalsiferol**'a [1,25–$(OH)_2$ D_3 vitamini'ne] dönüşür. İlaç endüstrisinde ergosterol'un ültraviyole ışınları ile irradiyasyonu suretiyle yapılır.

D_2 ve D_3 vitaminlerinin vücutta depolanmış prekürsörleri olan, sırasıyla ergosterol ve 7–dehidrokolesterol arasındaki **yapı farkı C–17'ye bağlanmış olan yan zincir bakımındandır.** Molekülün esasını teşkil eden **sekosteroid** (yani orta halkası açılmış steroid) **halka sistemi** bakımından fark yoktur. Aynı şekilde, bu prekürsörlerden oluşan kolekalsiferol ve kalsiferol arasındaki yapı farkı yukarıda sözü edilen yan zincire kısıtlıdır.

D vitamini **preparatlarının etkinliği** eskiden biyoesey suretiyle saptanırdı ve miktarı ünite olarak belirtilirdi. Bugün vitamin miktarının ünite olarak belirtilmesine devam edilmekle beraber etkinliğin saptanması biyoeseyle değil, kimyasal yöntemlerle miktar ölçümü suretiyle yapılır. Biyoeseyde denek olarak, D vitamininden yoksun diyetle beslenen civcivler kullanılır ve etkinliği araştırılacak preparatın, intragastrik verilen ^{45}Ca radyoizotopunun plazma düzeyi veya barsaktan absorpsiyon hızı üzerindeki etkisi ölçülür. Son zamanlarda embryonik kemik dokusundan hazırlanan hücre kültürlerinde, hormonun kalsiyum mobilize edici etkisine dayanan **in vitro biyoesey testi geliştirilmiştir.** Kemiklerde osteoid dokunun kalsifikasyon hızı da bir gösterge olarak değerlendirilebilir. Biyoeseyle D vitamini miktarını belirtmek için kullanılan 1 internasyonal ünite (İÜ), 25 ng kolekalsiferol'a eşdeğerdir.

Günlük gereksinim: D vitamini için günlük gereksinim, 18 yaşa kadar günde 400 İÜ'dür (10 mikrogram kolekalsiferol'a eşdeğerdir). 19–23 yaşlar için gereksinim 300 İÜ ve daha yukarı yaşlarda 200 İÜ'dir. Bu değerler A.B.D. 'deki beslenme ve yaşam koşullarına göre saptanmıştır. Türkiye'de gereksinim değerleri saptanmamıştır. Buna yakın olduğu kabul edilebilir. Belirtilen miktarda D vitamini günlük normal diyet içinde genellikle alınır. **Gebelik ve laktasyon** günlük gereksinimi 200 İÜ artırır. Güneş ışığının az olduğu bölgelerde ve özellikle kapalı yerlerde yaşayanlarda günlük D vitamini gereksinimi artar. Ayrıca, bazı incelemeler **yaşlıların** D vitaminine olan günlük gereksiniminin yukarıda belirtilenin en az iki katı kadar olması gerektiğini göstermiştir.



Ergokalsiferol (D_2 vitamini) **Kolekalsiferol (D_3 vitamini)** **1,25-dihidroksikolekalsiferol (Kalsitriol)**

Besinler içinde en fazla D vitamini içerenler balıklar (özellikle sardalya eti ve balık yağı) ve diğer bazı su ürünleridir. Süt ve peynirler her ne kadar kalsiyumdan zengin ise de D vitamininden zengin değildir. Kuvvetlendirilmiş ("fortified") süt litrede 350–400 İÜ D vitamini içerir.

Absorpsiyon, biyoaktivasyon, dağılım ve eliminasyon

Absorpsiyon: D_2 ve D_3 vitaminleri ince barsaktan absorbe edilirler; bu olay besinsel lipidlerin absorpsiyonu gibi safra asidlerinin varlığını gerektirir. D_3 vitamini daha çabuk ve daha fazla absorbe edilir. Karaciğer ve safra hastalıklarında ve steatore durumunda bu vitaminlerin absorpsiyonu azalır. Absorbe edilen D vitaminlerinin büyük kısmı kilomikronlara katılır ve lenf içinde kan dolaşımına geçer. 1,25-(OH)2 D_3 barsaktan yaklaşık % 90 oranında absorbe edilir.

Dağılım: D vitaminleri ve aktif metabolitleri kanda özel bir alfa-globülin olan **D vitamini–bağlayan protein** tarafından taşınırlar. Yarılanma ömürleri 3–4 hafta kadardır. Kanda en fazla bulunan fraksiyon karaciğerde oluşan 25–(OH) metabolitidir, bunun yarılanma ömrü 19 gün, 1,25–$(OH)_2$ metabolitininki 3–5 gün kadardır. D vitaminleri oldukça lipofilik maddelerdir, karaciğerde ve **yağ dokusunda** birikirler; buradaki vitamin stoku rezervuar görevi yapar. Günlük vitamin alımındaki eksiklik veya yokluk; bu rezervuar sayesinde altı aya kadar telafi edilebilir.

Biyosentez: Kolekalsiferol besinler içinde dışardan alındıktan başka, vücutta 7–dehidrokolesteroldan sentez edilir. 7–dehidrokolesterol'ün ciltte kolekalsiferol'a dönüşümü, kişinin güneş ışığına maruz kalma derecesi ile orantılı bir şekilde artar. Dünyanın tropikal ve subtropikal bölgeleri dışında kalan, görece az güneş ışığı alan bölgelerinde yaşayanlarda bu dönüşüm yeterli derecede olmayabilir. Bu bölgelerde meslek ve sosyal durumu nedeniyle gündüz vaktini kapalı yerlerde geçirenlerde dönüşüm özellikle yetersiz derecededir ve bu gibi kimseler diyettekine ilave D vitamini almalıdırlar.

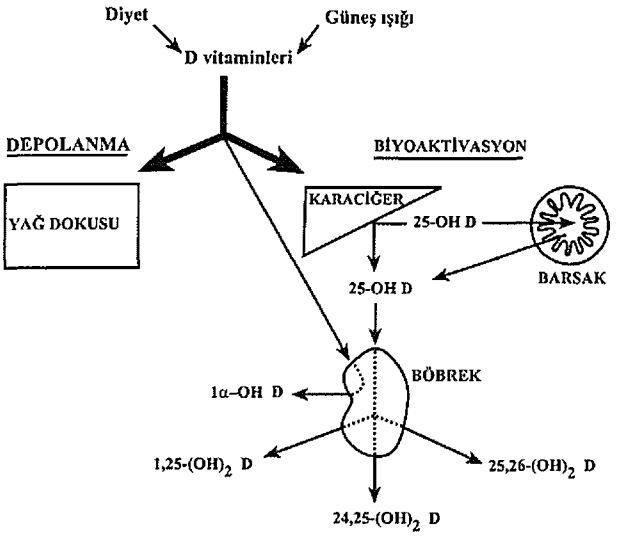
Cildi beyaz kimselerde epidermisin içinde ültraviyole ışınlarının geçişi daha fazla olur ve dönüşüm daha hızlıdır. Esmerlerde, siyah derililerde, güneşte esmerleşmiş olan beyaz derililerde ve ırksal özellik nedeniyle cildi kalın olanlarda 7–dehidrokolesterol'un D_3 vitaminine dönüşümü yavaş olur. Melanin ultraviyole ışınlarını absorbe ettiğinden dönüşümü azaltır. **Sözü edilen durumlar ergosterolun D_2 vitaminine dönüşümü için de geçerlidir.** Ortalama bir değer vermek gerekirse, cildi beyaz kimselerde günde ciltte oluşan kolekalsiferol miktarı 200 üniteden daha fazladır. Bir "minimal eritem dozu"nda UV ışını uygulanan insanlardan beyaz derili olanlarda serum D vitamini konsantrasyonunun 60 kata kadar arttığı; fakat siyah derililerde belirgin bir artma olmadığı görülmüştür.

Biyoaktivasyon: Kolekalsiferol **iki basamaklı bir biyotransformasyona** (daha doğrusu biyoaktivasyona) uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25–$(OH)_2$ D_3 'e (**kalsitriol**'a) çevrilir (Şekil 80.1). **İlk basamak 25–hidroksilasyon** basamağıdır. **Karaciğer hücrelerinde** mikrozomal ve mitokondriyel yerleşim gösteren bir oksidaz tarafından 25–hidroksikolekalsiferol'a dönüştürülür. Bu metabolitin oluşumu sıkı bir kontrol altında değildir ve 1,25–$(OH)_2$ D_3 sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil etmez. Dolaşımda 25–hidroksikolekalsiferol düzeyi, substrat düzeyine yani vücuda D vitamini girişine ve vücutta oluşumuna bağlıdır. Cildin fazla ışınlanması veya ağızdan fazla vitamin D alınması sonucu 25–hidroksilli metabolit düzeyi artar. Fazla miktarda 25–hidroksikolekalsiferol oluşursa, son ürün inhibisyonu sonucu bu dönüşüm frenlenir. Bu nedenle fazla D vitamini alındığında kolekalsiferol (ve kalsiferol)'un metabolize edilmesi yavaşladığından ciltte ve plazmada birikir. D vitaminlerinin 25–hidroksi türevi D vitamini–bağlayan protein'e en fazla afinite gösteren türev olması nedeniyle, kanda en fazla bulunan metabolittir. Kanda eliminasyon yarılanma ömrü 19 gün kadardır.

İkinci basamak, 1 α–hidroksilasyon basamağıdır ve **böbreklerde** proksimal tubuluslarda olur. Orada 25–hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan **1α–hidroksilaz** tarafından en etkin hormon şekli olan 1,25–dihidroksikolekalsiferol'a [1,25–$(OH)_2$ D_3'e] dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin plazmadaki konsantrasyonu, 25–OH metabolitininkinin yaklaşık binde biri kadardır. 1 α–hidroksilaz böbrek dışında, plasenta, desidua, cilt ve granulomatoz dokuda ve makrofajlarda bulunur. Bu dönüşüm etkin hormon sentezinde **hız kısıtlayıcı basamağı** oluşturur ve çeşitli düzenleyici faktörler tarafından etkilenir. Bu enzim etkinliğinin **ana düzenleyicisi** PTH ve enzimin substratı olan 25-OH D_3'tür Adı geçen enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima indüklenir; hiperkalsemi varsa bazen indüklenme olmaz. **Hipokalsemi** 1,25–$(OH)_2$ D_3 oluşumunu hem direkt etkisiyle ve hem de PTH aracılığıyla artırır. 1,25 $(OH)_2$ D_3 ise enzimi son ürün inhibisyonu olayı ile inhibe eder. Ayrıca, 1,25–$(OH)_2$ D_3 paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek PTH salgılanmasını baskılar ve böylece de kendi sentezini düzenler. Diğer bir düzenleyici faktör **fosfattır.** Hipofosfatemi, 1 α–hidroksilazı indükler; hiperfosfatemi ise inhibe eder. Fosfatın enzim üzerindeki etkisi direkttir; paratiroid bezinin yokluğunda bile, fosfat yüklenmesi enzimi inhibe eder. Adı geçen enzim, **kalsitonin** tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde inhibe edilebilir.

Büyüme hormonu ve prolaktin 1,25–$(OH)_2$ D_3 sentezini stimüle eder; büyüme, gebelik ve laktasyon sırasında artmış olan etkin D vitamini gereksinimi esas olarak bu mekanizma ile karşılanır. Estrojenler karaciğerde D vitamini bağlayan protein sentezini ve dolayısıyla plazma düzeyini artırarak 1,25–$(OH)_2$ D_3 düzeyini artırırlar; 1α–hidroksilaza dokunmazlar.

1,25–$(OH)_2$ D_3'ün eliminasyonuna ileride değinilmiştir; yarılanma ömrü ortalama 3–5 gün kadardır. Yağ dokusunda birikme eğilimi göstermez. Böbrekte 25–hidroksikolekalsiferol kısmen **24,25–dehidroksikolekalsiferol**'a dönüştürülür; bunun kalsiyotropik etkinliği düşüktür. Plazmadaki konsantrasyonu 1,25–$(OH)_2D_3$'ünkinin 100 katıdır ve fizyolojik önemi tartışmalıdır. **Diğer metabolitleri** 25,26–$(OH)_2$ D_2, 1,24,25–$(OH)_3$ D_3, 1,25,26–$(OH)_3$ D_3 ve 25–OH–26, 23–laktondur.



Şekil 80.2. Doğal (öncül/prekürsör) D vitaminlerinin vücutta biyoaktivasyon ve depolanmaları. D_2 ve D_3 vitaminlerinin etkin metabolitleri içinde en güçlü olan 1,25–dihidroksi türevleri, karaciğer ve böbrekteki enzimlerin ortak katkısı ile oluşur. Karaciğerde oluşan 25–hidroksi türevleri kısmen enterohepatik siklusa girerler.

D vitamini böbreklerde 1α–hidroksilaz enzimi tarafından doğrudan doğruya da hidroksillenebilir ve sonuçta **1α–hidroksikolekalsiferol** (alfakalsidol) oluşur. Bu madde karaciğerde tekrar hidroksillenerek 1,25–dihidroksi şekline dönüşür.

Karaciğer ve böbreklerin D_2 ve D_3 vitamininin biyoaktivasyonundaki önemi nedeniyle, ağır karaciğer veya böbrek yetmezliği olgularında D vitamini eksikliğine bağlı osteomalasi ve diğer Ca^{2+} metabolizma bozuklukları oluşur. Normal durumda bu organlardan bozuk olanında oluşan 1α–OH ve 25–OH metabolitleri ve son ürün olan 1,25 $(OH)_2$–D_3 vitamini ilaç olarak sentezle hazırlanmıştır; adı geçen yetmezlik hallerinde doğal D vitaminlerinin etkinliği azaldığından onlar yerine bu sentetik ilaçlar kullanılır. Örneğin renal osteodistrofi veya hipoparatiroidizm olgularında ilaç olarak 1α–hidroksi grubu katılmış olan türevler tercih edilir.

Vücutta D vitamininden oluşan veya dışardan ilaç olarak verilen **kalsitriol** [1,25-$(OH)_2D_3$], D vitaminlerinin aksine yağ dokusunda toplanmaz. Mono hidroksilli türevler (25–veya 1α–hidroksi D vitamini gibi), D vitaminleri kadar fazla olmasa bile yağ dokusunda tutulabilirler. Hidroksilli türevlerin daha ufak dozda etkinlik göstermelerinde ve etkilerinin çabuk başlayıp çabuk kaybolmasında, kısmen (fakat tamamen değil) yağda hiç veya az toplanmalarının katkısı vardır.

Normal kimselerde kan dolaşımında 1,25–$(OH)_2$ D_3 düzeyi 20–50 pg*/ml kadardır; **esas kalsiyotropik hormon** olarak kabul edilen bu madde barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu artırıcı etkisi bakımından 25–hidroksikolekalsiferol'dan gravimetrik olarak yaklaşık 100 kez daha güçlüdür; fakat daha fazla sentez edilen ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olan 25–hidroksikolekalsiferol kanda 1000 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunduğundan, bu metabolit D vitamini metabolitlerinin fizyolojik total kalsiyotropik etkinliğinde önemli bir paya sahiptir. Biyoesey için civcivlerde yapılan deneylerde, 1,25–dihidroksikolekalsiferol verildiğinde kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin iki saatte başladığı ve yaklaşık sekiz saatte maksimuma eriştiği saptanmıştır. 25–hidroksi türevi verildiğinde ise etki 6–8 saatten önce başlamaz ve maksimuma erişmesi için 1.5–2 gün geçmesi gerekir.

Vurgulanması gereken önemli bir nokta, yukarıda sadece kolekalsiferol için **belirtilen dönüşümlere, aynı yerlerde ve aynı şekilde ergokalsiferol**'un da uğramasıdır.

Ekstrarenal 1,25–$(OH)_2$ D_3 üretimi: Yakın zamana kadar, adı geçen etkin hormonun sadece böbrekte sentez edildiği sanılırdı. Son zamanlarda bazı durumlarda böbrek dışında yani ektopik bir şekilde plasentada, desidua'da, granülamatöz dokuda, aktive edilmiş makrofajlarda (sarkoidoz ve tüberküloz olgularının az bir kısmında olduğu gibi) ve ciltte keratinositlerde 1,25–$(OH)_2$ D_3 sentez edildiği bulunmuştur. Bu olayın adı geçen durumlarda etkin metabolit düzeyindeki yükselmeye katkısı vardır.

Eliminasyon: D vitaminleri ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde hidroksillenmek ve konjügasyon suretiyle inaktive edilirler. Bu olayda karaciğerin mikrozomal sitokrom P450 enzim türleri kısmen rol oynarlar. **1,25–$(OH)_2$ D_3 'ün yarılanma ömrü 3–5 gün** kadardır. D vitamini metabolitlerinin büyük kısmı safra içinde atılırlar ve enterohepatik dolanıma girerler. Fenitoin ve fenobarbital gibi epilepsili hastalarda uzun süre kullanılan ilaçlar, bu enzimleri indükleyip D vitamini ile onun etkin metabolitlerinin inaktivasyonunu hızlandırdıkları için göreceli D vitamini yetersizliği oluşturabilirler (bkz. 68. konu). Bu ilaçları alanlarda karaciğerde 25–OH D vitaminlerinin oluşumu da azalır. Bir tüberküloz ilacı olan izoniazid ise D vitamininin aktif hidroksilli türevlerine dönüşmesini inhibe eder; bu nedenle izoniazid alanlara profilaktik dozda D vitamini verilmelidir.

D vitamini reseptörü

D vitamininin aktif metabolitlerini spesifik olarak yüksek afiniteli bir şekilde bağlayan ve onun hedef hücrelerdeki etkisine aracılık eden D vitamini reseptörleri, barsak epiteli, böbrek tubulus hücreleri ve kemik hücreleri gibi hedef hücrelerde sitoplazma ve nukleus içinde bulunmuştur. Bunlar steroid ve tiroid hormon reseptörlerine özellikleri bakımından benzer. Aktif D vitamini molekülünün sitosolik reseptörle kombinasyonu sonucu oluşan kompleks, nukleusa geçer ve orada özel genleri aktive ederek (bkz. 76. Konu Şekil 76.10), özel mRNA'ların sentezini artırır; böylece hücrelerde D vitamini etkisi için gerekli proteinlerin (barsakta kalsiyum–bağlayan protein gibi) ve enzimlerin sentezi artırılır. Trityumlanmış 1,25–$(OH)_2$ D_3 vitamini ile işaretlemeden sonra memeli barsak mukozasındaki sitoplazmik D vitamini reseptörü kısmen saflaştırılmış ve 55 kilodalton molekül ağırlığında bir protein olduğu saptanmıştır.

* pikogram: 1 nanogramın 1000'de biri veya 1 mikrogramın milyonda biri.

D vitamini reseptörüne en yüksek afinitesi olan madde 1,25–dihidroksikolekalsiferoldur. 1α–hidroksikolekalsiferolunki ona yakındır, 25–hidroksikolekalsiferolun afinitesi 500 kez daha zayıftır. Belirtilen durumun bir sonucu olarak son madde, ilk iki maddeye oranla ancak çok daha yüksek miktarı ile D vitamini etkinliği gösterirler.

Kemiklerdeki bazı anabolik olayların (tavşanlarda kondrositlerde protoglikan sentezi gibi), 24, 25–dihidroksikolekalsiferol'e, **1,25–dihidroksi türevine** oranla çok daha duyarlı olduğu görülmüştür. Renal osteodistrofi olgularında gelişen osteomalasi'nin sadece, 1,25–dihidroksi türevi ile tedavi edilemediği, bununla birlikte, 24,25–dihidroksi türevinin verilmesinin de gerektiği bildirilmiştir.

FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

D vitamininin **iki temel fizyolojik görevi**nden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp bunların kan düzeyini yükseltmek ve ikincisi de tutulan bu iki iyonun kandan kemik matriksine geçmesini sağlamaktır. Böylece **kemiklerin mineralizasyonu** mümkün olur.

D vitamini, bu ana görevi başlıca **üç hedef yapı**yı etkilemek suretiyle yapar:

1. Barsaktan kalsiyum ve fosfat absorpsiyonu D vitamini ve onun aktif metabolitleri ince barsak epiteli tarafından Ca^{2+} absorpsiyonunu artırırlar. Daha ufak ölçüde olmak üzere fosfat ve magnezyum absorpsiyonunu da artırırlar. Ca^{2+}, ince barsak hücresine apikal membrandaki özgül Ca^{2+} kanallarından girer. Hücre içi, lumene göre elektriksel bakımdan negatiftir ve bu şekilde oluşan elektrokimyasal gradient girişi kolaylaştırır. Daha az miktarda Ca^{2+} barsak epitel tabakasını, hücreler arasındaki aralıktan geçerek (paraselüler) aşar. Proksimal duodenumda absorpsiyon aktif transportla olur. Ca^{2+}'un mukoza epitel hücrelerinde taşınması daha önce belirtildiği gibi, hücre membranında ve sitoplazmada yerleşmiş bulunan ve **intestinal kalbindin** diye adlandırılan spesifik **transportör moleküller**in yardımı ile olur. D vitamini eksikliğinde hücrede kalbindin azalır ve absorpsiyon yavaşlar. Ca^{2+}, sitoplazma içinden geçerek epitel hücrelerinin bazolateral membranında yerleşmiş olan Ca^{2+} pompası (Ca^{2+}'ye bağımlı ATPaz) tarafından kapiler içine aktarılır.

D vitamininin aktif hormon şekli olan 1,25–$(OH)_2$ D_3, bu etkisini, **epitel hücresinde D vitamini reseptörünü** aktive ederek ve böylece hücre nukleusundaki spesifik bir genin transkripsiyonunu artırarak hücrede kalbindin ve Ca^{2+} pompası ekspresyonunu stimüle etmek suretiyle yapar. Hücrede kalbindin düzeyindeki artma 2 saat gecikmeyle başlar. D vitamini ayrıca hemen başlayan non–genomik etkisiyle barsak epitelinin kalsiyum kanallarını açar ve Ca^{2+}'a permeabiliteyi artırır. D vitamini, yukarıda belirtildiği gibi, barsaktan fosfat ve magnezyum absorpsiyonunu da artırır.

1,25–$(OH)_2$ D_3'ün barsak mukoza epiteli üzerindeki Ca^{2+} absorpsiyonunu artırıcı etkisi, glukokortikoidler tarafından inhibe edilir; büyüme hormonu tarafından ise kolaylaştırılır. Fenitoin ve diğer bazı ilaçlar da inhibisyon yapar.

2. Kemikler: D vitaminin **antiraşitik etkisi,** D vitamini yetersizliği yapılmış hayvanlarda osteoid dokuda kalsiyum birikmesini (kalsifikasyonu veya mineralizasyonu) artırması olayı ile değerlendirilir. D vitamininin kemiklerde kalsifikasyonu artırması bir görüşe göre, kalsiyum ve fosfatın barsaktan absorpsiyonunu artırması sonucu kemiğin ekstraselüler sıvısında bu substratların düzeyini artırmasına bağlıdır. Diğer bir görüşe göre, D vitamini bu şekildeki etkisine ilave olarak, daha önce oluşmuş kemik dokusunda dokunun rezorpsiyonunu artırır ve oradaki kalsiyumun mobilizasyonuna neden olur. Kemik dokusu kemiğin neresinde olursa olsun, bir taraftan yıkılırken, öbür taraftan yeniden oluşur (remodelling). Bu olay, vitamin'in, direkt etkisine bağlıdır ve paratiroid hormonundan bağımsız bir şekilde meydana gelir. Ancak bu hormon D vitaminine bağımlıdır. D vitamini eksikliğinde hormon, kalsiyum mobilizasyonu yapamaz. Öte yandan, yıkımın artması vücut sıvılarının kalsiyum düzeyini yükseltir. Bu durum gelişmekte olan kimselerde epifiz plağında yeni kemik oluşumunu ve mineralizasyonu hızlandırır. Başka bir deyişle D vitamini eskimiş kemik dokusundan mobilize edilen kalsiyum ve fosfat iyonunun, yeni kemik oluşan bölgeye aktarılmasına olanak verir. Böylece, büyüyenlerde yeni kemik yapımını hızlandırır; büyümesini tamamlayan erişkinlerde ise eski kemik dokusunun yenilenme veya turnover hızını artırır.

Dışardan yüksek dozda D vitamini verildiğinde yani vitaminin vücuttaki **farmakolojik (suprafizyolojik) konsantrasyonlarında,** kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu dengelenemeyecek derecede hızlanır hiperkalsemi gelişir ve vitamin verilmeye uzun süre devam edilirse, kemiklerde belirgin bir osteoporoz oluşur.

1,25–$(OH)_2$ D'nin kemik rezorpsiyonunu artırmasının mekanizması tam olarak belli değildir. Otoradyografik incelemeler osteoklastlarda D vitamini reseptörlerinin bulunmadığını göstermiştir. Osteoblastlarda ve osteoklastların öncülü olan, kanda dolaşan monositlerde ise reseptör vardır. D vitamini, olağan konsantrasyon düzeyinde osteoklastları stimüle etmez; fakat onların öncülü olan monositlerin birkaçının füzyon sonucu, mültinükleer osteoklastlara dönüşümünü stimüle eder. Böylece kemik dokusunda **osteoklastların sayısını** yükselterek onların etkinliğini artırır. Ancak yüksek dozdaki 1,25–$(OH)_2$ D'nin osteoklastları stimüle edebildiği bazı durumlarda gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinde **temel bozukluk,** kemiklerde mineralizasyonun azalmasıdır. Bir görüşe göre 1,25–$(OH)_2$ D vitamini ve PTH kemik rezorpsiyonunu düzenler, fakat kemik mineralizasyonu bu hormonlar tarafından direkt etkilenmez. Şöyle ki mineralizasyon ekstraselüler sıvıdaki "kalsiyum konsantrasyonu x fosfat konsantrasyonu" çarpımı ile orantılı bir şekilde pasif olarak gelişir. D vitamini eksikliği olan kimselerde i.v. kalsiyum ve fosfat infüzyonunun kemiklerde remineralizasyon yapması, bu görüşü desteklerse de bu şekildeki remineralizasyon yer yer ve düzensiz olur, geç gelişir ve D vitamini'nin yaptığından farklıdır.

D vitamininin **anabolik etkisi** de vardır; böylece kemik protein matriksinin yapımından sorumlu olan osteoblastları aktive eder; bu hücrelerde K vitamine bağımlı bir protein olan **osteokalsin**'in sentezini stimüle eder.

3. Böbrekler: 1,25–$(OH)_2$ D_3 ültrafiltrattaki Ca^{2+} ve fosfatın tubulus hücreleri tarafından reabsorpsiyonunu direkt etkisiyle artırır; böylece kalsiyum ve fosfat itrahını azaltır. Öte yandan D vitamininin oluşturduğu hiperkalsemi, paratiroid hormon salgısını azaltarak indirekt yoldan Ca^{2+} reabsorpsiyonunu azaltmaya çalışır; bu durum, fosfat reabsorpsiyonu üzerindeki direkt etkiyi ise pekiştirir. 1,25–$(OH)_2$ D_3'ün kalsiyum metabolizması üzerindeki genel tesirine en az katkıda bulunan, böbrek üzerindeki etkisidir.

Düzenleyici etkileri: 1,25–$(OH)_2$ D_3, kendi biyosentezi üzerinde negatif feedback inhibitör etki yapar. Proksimal tubulus hücrelerinde 1 α–hidroksilaz etkinliğini inhibe eder, fakat karaciğerdeki 25–hidroksilaz etkinliğini stimüle eder. Paratiroid bezinde PTH biyosentezini ve salıverilmesini inhibe eder. Bu olay böbrek yetmezliğinde gelişen paratiroid hiperplazisine katkıda bulunabilir.

Non–kalsiyotropik etkileri: D vitamini ve aktif metabolitlerinin, kalsiyum homeostazı dışında kalan, **hücre proliferasyonu ve farklılaşması,** hücresel ve hümoral immünite ve diğer bazı olaylarla ilgili etkileri de vardır. Hematopoietik ana hücrelerin farklılaşması ve olgunlaşmasında rol oynayabilirler; proliferasyonlarını azaltabilirler. Raşitizmde **anemi olması,** kemik iliğinin selülaritesinin azalması, nötrofillerin yaptığı **fagositozun azalması** ve **infeksiyon sıklığının artması** söz konusu etkilerin varlığını doğrular. D vitamini verilmesi raşitizmin bu belirtilerini de düzeltir. Hücre kültürlerinde promyelositlerin, monositlere farklılaşmasını stimüle ettiği bulunmuştur. Monositler osteoklastların prekürsörüdür. D vitamini; osteoklast oluşturmak üzere, **monositlerin füzyonu**nu kolaylaştırabilir. Bazı lösemik hücre türlerinde ve diğer bir çok maliny hücre türlerinde 1,25–$(OH)_2$ D_3 reseptörleri bulunur; yüksek konsantrasyondaki D vitamininin, bu hücrelerin kültürlerinde hücre çoğalmasını baskıladığı saptanmıştır.

Psöriyazis gibi, epidermisteki keratinositlerin aşırı proliferasyonuna ve fonksiyonlarının bozulmasına bağlı bir cilt hastalığında lokal 1,25–$(OH)_2$ D_3 merhemi uygulanması lezyonlarda düzelme yapar. Bu hastalıkta plazmada 1,25–$(OH)_2$ D_3 düzeyi normalden daha düşük bulunmuştur. Ciltte keratinositlerde ve fibroblastlarda 1,25–$(OH)_2$ D_3 reseptörünün varlığı gösterilmiştir. Belirtilen bulgulara dayanarak, 1,25–$(OH)_2$ D_3'ün, kalsiyotropik hormon işlevi yanında, normal gelişmeye katkısı olan bir **gelişme hormonu** işlevi de yaptığı varsayımlanmıştır. Yukarıda belirtilen etkiler yüksek dozdaki ilaçla meydana geldiğinden ve buna hiperkalsemi eşlik ettiğinden, kalsitriolun fazla hiperkalsemi yapmaksızın hücre proliferasyonunu baskılayabilen yeni türevlerinin yapılmasına çalışılmaktadır. 1,25–$(OH)_2$–D_3'e dirençli kimselerde total alopesi oluşmasına dayanarak, bu hormonun kıl foliküllerinin gelişmesinde ve olgunlaşmasında da rolü olabileceği ileri sürülmüştür.

D vitamininin çizgili kas güçünü artırdığını ve eksikliğinde kasılmada zayıflık olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. D vitamini, yukarıda değinildiği gibi, **immün sistemin** çalışmasının düzenlenmesine katkıda bulunabilir; hem immünostimülan ve hem de immünosüpresif (immün baskılayıcı) etkilerinin olduğu bulunmuştur. 1,25–$(OH)_2$ D_3, bir proinflamatuvar sitokin olan **interferon-gama**'nın **interlökin–1 (İL–1)** salgılatıcı etkisini artırır. İL–1 kemiğin rezorpsiyonunun stimüle eden bir sitokindir.

D vitamini eksikliği: Bu vitaminin eksikliği halinde, bebeklerde ve büyüme çağında olan çocuklarda **raşitizm** (rickets) ve erişkinlerde **osteomalasi** denilen hastalık ortaya çıkar.

D vitamini eksikliği sendromu **üç dönemde oluşur:** (i) Birinci dönemde hipokalsemi gelişir, buna bağlı olarak paratiroid hormon salgısı artar. Plazma fosfat düzeyi normaldir. Kemiklerde ancak radyolojik olarak saptanabilen hafif demineralizasyon hali vardır. (ii) İkinci dönemde kalsemi normal düzeye çıkar, fakat fosfat düzeyi düşmüştür. Aminoasidüri vardır. Plazmada paratiroid hormonu düzeyi daha da yükselmiştir. Bu dönemde dışardan verilen ilave hormona kemikler yanıt verir ve hiperkalsemi oluşur. Kemiklerde belirgin raşitizm veya osteomalasi belirtileri ortaya çıkar. Hidroksiprolin içeren peptid parçalarının idrarla itrahı normal düzeydedir veya hafif artmıştır. (iii) Üçüncü dönemde kalıcı hipokalsemi gelişir; plazma fosfat düzeyindeki düşme daha belirginleşir. Paratiroid hormon konsantrasyonu daha da artar. Dışardan verilen hormon kalsemiyi yükseltmez. Kemiklerin büyümesi ve yenilenmesi durmuştur. Demineralizasyon çok belirgindir.

Bütün bu dönemler boyunca plazmada **alkalin fosfataz** düzeyi yükselmiştir. Zamanla **paratiroid bezlerde hipertrofi** gelişir; hormon düzeyi vücut sıvılarında fazla yükseldiği halde, kemiklerde mobilizasyona uğrayacak kalsiyum fosfat kalmadığından kalsemi ve fosfatemi düşük düzeyde kalır.

Bu hastalarda D vitamini tedavisi uygulandığında başlangıçta birkaç gün süreyle plazma kalsiyum ve fosfat düzeyi daha da düşer; ondan sonra yükselme başlayarak normal düzeye çıkar. Kalsiyumun barsaktan absorpsiyon hızındaki azalma çabuk bir şekilde normale döner.

Raşitizmin veya osteomalasinin, seyrek görülen, **D vitaminine dirençli tipleri** de vardır. Bunların bir grubu kalıtsaldır. **Kalıtsal** nitelikteki raşitizmin bir türü **X–kromozomu ile ilişkili, dominant D vitaminine–dirençli raşitizm** (hipofosfatemik raşitizm)dir. Görece sık görülen bu durum yüksek dozda D vitamini (günde 50.000–250.000 ünite) ve oral fosfat (günde 1–3 g) ile tedavi edilir. Bu durumda kalsitriol'un fizyolojik dozları daha az etkilidir. Diğer bir tipi **otozomal resesif D vitaminine–bağımlı tip I raşitizm**dir; bu durumda D vitamininin biyoaktivasyonundaki defekte bağlı olarak kalsitriol sentezi bozulmuştur. Fizyolojik dozda verilen kalsitriol (günde 1–2 μg) ile tedavi edilir. Üçüncü bir kalıtsal raşitizm türü **otozomal resesif tip II raşitizm**'dir; bu, yüksek dozdaki D vitaminine veya kalsitriol'a yanıt vermez. Çünkü hedef hücrelerde kalsitriol reseptörlerinde azalma vardır.

D vitaminine dirençli hastalığın **kalıtsal–olmayan** tipi kronik böbrek yetmezliği olgularında gelişen **renal osteodistrofi**'dir. Sözü edilen hastalar, dışardan yeterli miktarda D vitamini alsalar bile, onu böbrekte 1,25–$(OH)_2$ D vitamine yeterli miktarda dönüştüremezler. Sonuçta hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm ve kemiklerde D vitamini

eksikliğine bağlı kronik bozukluklar (osteomalasi) ve/veya kistik fibröz osteitte görülene benzer bozukluklar ortaya çıkar. Diyalizle tedavi edilen son dönem böbrek yetmezliği olgularında kemik bozukluğu, olguların % 50–80'inde bulunmuştur.

D VİTAMİNİ PREPARATLARI VE AKTİF TÜREVLERİ

D vitamini, bazı besinlere katılmış olarak alınabilir; örneğin bazı ülkelerde süt, tereyağı ve margarine belirli oranda D vitamini ilave edilir. Bu tür uygulamanın beslensel D vitamini eksikliğini önleme bakımından önemi vardır. Türkiye'de margarine D vitamini katılmakta, fakat diğer besinlere katılmamaktadır.

Klasik D vitamini müstahzarları, tek başına veya diğer vitaminler ve/veya kalsiyum tuzları ile kombine şekilde kolekalsiferol veya ergokalsiferol içerirler. Balık yağı (morina karaciğer yağı) içeren müstahzarlar da vardır. **Tıbbi balık yağı***, morina balığı (Gadus morhua)'nın karaciğerinden ekstraksiyonla elde edilir ve gramı başına en az 85 İÜ D vitamini ve en az 600 İÜ A vitamini içerir.

Vücutta biyoaktivasyon sırasında doğal olarak oluşan **aşağıdaki hidroksilli etkin D vitamini metabolitleri sentezle ilaç olarak yapılmışlar ve tıbbi kullanıma girmişlerdir.**

(i) Kalsitriol (1,25–dihidroksikolekalsiferol): Gravimetrik etki gücü ve etkililiği (efikasitesi) en yüksek olan D vitamini türevidir. Bu ilacın belirli bir miktarının gösterdiği D vitamini etkinliği, birkaç bin kez daha büyük miktardaki kolekalsiferol tarafından ancak oluşturulabilir. Etki gücünün fazlalığı nedeniyle, dozu dikkatli bir şekilde ayarlanmalı ve izlenmelidir. Doz fazla geldiğinde hızlı gelişen hiperkalsemi oluşturur; fakat ilaç kesilince hiperkalsemi, diğer türevlerin yaptığı hiperkalsemiye oranla daha çabuk kaybolur. Hiperkalsemi yapmasını önlemek için hastanın aldığı günlük kalsiyum miktarının kısıtlanması ve plazma kalsiyum düzeyinin izlenmesi gerekir. Kısaca belirtmek gerekirse kalsitriol'un etkinliğinin güçlü olması bazı yararları yanında sakıncalar da oluşturur.

Klasik D vitaminlerine **başlıca üstünlükleri** şunlardır: (i) kronik böbrek yetmezliği olgularında etkilidir. (ii) etkisi daha çabuk başlar, (iii) eliminasyon yarılanma ömrü (3–5 gün kadar), D vitaminlerininkine göre (3–4 hafta) çok kısa sayılır; bu nedenle aşırı doza bağlı akut intoksikasyon belirtilerinin düzeltilmesi daha kolaydır ve daha kısa zamanda sağlanır.

Beslensel D vitamini eksikliği gibi, D vitamini ile daha ucuza ve daha az risk ve külfetle tedavi edilen durumlarda kalsitriol'un kullanılması gerekmez. Bu ilaç son zamanlarda diyaliz olanaklarının artması ve hastaların ömrünün uzaması nedeniyle daha sık sorun oluşturan ve bayağı D vitaminine dirençli olan kronik böbrek yetmezliğine bağlı **renal osteodistrofi'nin tedavisinde** tercihan kullanılır; günlük dozu, 0.25–1 mikrogram'dır. Diyaliz gören hastalarda diyalizin ardından i.v. 0.5–3 mikrogram haftada 3 kez verilir. **Postmenopozal osteoporozda** kalsiyum eklentisi (suplemantasyonu) ile birlikte günde 2 kez 0.25 mikrogram verilir. Başlangıçta ağızdan günde bir kez veya gün aşırı 0.25 mikrogram verilir, sonra gerekirse günlük doz 2-4 haftalık aralarla 0.25 mikrogramlık basamaklarla günde 0.5-1 mikrograma çıkarılır. Tedavi sırasında plazma kalsiyum ve kreatinin konsantrasyonu izlenmelidir. Kronik böbrek yetmezliği olan **diyaliz hastalarında** hipokalseminin tedavisinde i.v. olarak kullanılır. **Hipoparatirodizme** ve **psödohipoparatiroidizme bağlı hipokalsemiyi** hızlı bir şekilde düzeltir; bu hastalıkların tedavisi için de i.v. kullanılır. Uzun süreli kalsitriol tedavisi metastatik kalsifikasyona ve böbrek fonksiyonunun azalmasına yol açabilir. Bunun nedeni, ilacın etkisi altında barsaktan absorpsiyonu artan kalsiyum ve fosfatın tedavinin başlangıcında kemiklerde toplanması, fakat daha sonra serum alkalin fosfataz düzeyi düşünce, plazma kalsiyum düzeyinin aşırı derecede yükselmesi sonucu kalsiyum fosfatın yumuşak dokularda çökmesidir. Metastatik kalsifikasyonu önlemek için serum alkalin fosafataz düzeyi izlenir, düşme olduğunda kalsitriol dozu azaltılır ve ağızdan fosfat–bağlayan bileşikler (aluminyum hidroksid gibi) verilerek fosfat alımı azaltılır. Aynı nedenle kalsitriol tedavisi sırasında plazma **Ca^{2+} düzeyinin belirli aralarla izlenmesi** de tavsiye edilir. Kalsitriol ve güçlü etkili diğer hidroksilli türevlerin, aşırı hiperkalsemi yapma potansiyelleri nedeniyle, dijital tedavisindeki hastalarda dijital glikozidlerinin toksisitesini artırmaları mümkündür. Tiazid türevi diüretik alanlarda, kalsemiyi daha fazla yükseltir.

Kalsitriol, ayrıca, merhem şeklinde **plaklı psoriazis** tedavisinde lokal olarak kullanılır.

(ii) Alfakalsidol (1α– hidroksikolekalsiferol): Bundan önceki ilaç gibi güçlü, fakat ona oranla biraz daha düşük etkililik gösterir; etkisi onunkine göre geç başlar ve daha uzun devam eder. Karaciğerde 25–numaralı karbonundan hidroksillenerek kısmen kalsitriola dönüştürülür. Alfakalsidol, kullanılış yönünden kalsitriola benzer. En önemli indikasyonu, **kronik böbrek yetmezliği hastalarından gelişen renal osteodistrofinin profilaksisi ve tedavisi**dir; dozu günde 0.25–2 mikrogram'dır. D vitamini eksikliğinde günlük erişkin dozu 0.25–1 mikrogram'dır. Karaciğer bozukluklarında ortaya çıkan osteomalasilerde kalsitriola dönüşümü azaldığından etkinliği yetersizdir.

(iii) Kalsifediol (25–hidroksikolekalsiferol): Yukarıdaki iki türeve oranla, kitlesine göre gösterdiği etkinlik daha düşüktür. Aktivasyonu için karaciğerde hidroksilasyonu gerekmediğinden malabsorpsiyon sendromu, kronik hepatobiliyer hastalıklar ve antikonvülsan ilaçlarla tedavi sırasında gelişen D vitamini eksikliğine bağlı osteomalasinin tedavisinde kullanılır. Aynı indikasyonlarda kalsitriol da kullanılabilir, fakat dozlamı daha kolay olan kalsifediol ona tercih edilir. Kalsifediolun renal osteodistrofide etkinliği azabilir. Kalsifediol'un etkisi kalsitriolunki gibi çabuk başlar ve hiperkalsemi nedeniyle ilacı kesmek gerektiğinde etkisi görece çabuk kaybolur; kalsifediol'un **eliminasyon yarılanma ömrü, kalsitriolunkine yakındır** (ortalama 3–5 gün).

* Cod liver oil. Başka bir balık yağı türü olan "fish oil" ile karıştırılmamalıdır (bak. 89. Konu).

D vitaminleri ile bunların daha etkin türevi olan ilaçların, D vitaminine dirençli hipokalsemi, raşitizm veya osteomalasi durumlarında kullanılan ortalama dozları Tablo 80.1'de gösterilmiştir. D vitaminine direncin söz konusu olmadığı durumlarda kullanılan olağan dozları, kullanılışları ile ilgili bölümde belirtilmiştir.

D vitamini ile tedavi sırasında ağızdan tablet veya şurup şeklindeki kalsiyum preparatları da verilir. Bu preparatlar ileride belirtildiği gibi kalsiyumun fosfat, karbonat, laktat, glukonat, glubionat, glukonolaktat, glukoheptonat (gluseptat) gibi tuzlarını içerir.

Hidroksilli D vitamini türevlerinin yüksek dozda deney hayvanlarında teratojenik oldukları saptanmıştır; bunların gebe kadınlarda olağan doz düzeyinde güvenli olup olmadıkları bilinmediğinden **gebelik sırasında kullanılmaları tavsiye edilmez.**

Parikalsitol: Sentetik D vitamini analoğudur. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında gelişen ikincil hiperparatiroidizmin önlenmesinde ve tedavisinde ağızdan veya i.v. injeksiyonla kullanılır.

Kalsipotriol: D vitamininin 1α, 3β, 24–trihidroksi türevidir. Kemikten kalsiyum mobilizasyonu üzerindeki etkinliği kalsitriolunkine göre 100 kez daha düşüktür. Gramında 50 mikrogram ilaç içeren pomadı psöriyaziste cilt lezyonları üzerine lokal uygulanır; antipsöriyatik etki mekanizması halen aydınlatılmamıştır.

Dihidrotaşisterol: D_2 vitamininin indirgenmiş bir 3β–hidroksil türevidir. Kalsemiyi yükseltici etkisi yüksek doz D vitamininlerininkine göre çabuk başlar ve daha kısa sürer. Bu nedenle kalsemiyi yükseltmek için kullanılır. Benzer üstünlüklere sahip, önceki üç ilacın çıkması ile önemini kaybetmiştir. Türkiyede pazarlanmamıştır.

KULLANILIŞ

Diyette D vitamini eksikliğine bağlı beslensel (nütrisyonel) raşitizm: Diyette D vitamini eksikliği sonucu veya malabsorpsiyon sendromunda olduğu gibi absorpsiyonun azalması sonucu gelişir. Ağızdan veya i.m. injeksiyonla (absorpsiyon bozulması halinde) günde 3.000–5.000 ünite dozunda D vitamini verilerek tedavi edilir. Tedavinin etkinliği, kalsemi ölçümü ve kemiklerin radyolojik incelenmesi ile izlenir. Kalsemi ve fosfateminin normale dönmesi en az üç haftalık tedaviyi gerektirir. Bu nedenle, yukarıdaki günlük dozda ilaçla bir aylık bir tedavi yapılır ve sonra günlük doz giderek azaltılır. Vitaminle birlikte **kalsiyum** preparatları da verilir. **Raşitizmin önlenmesi** için ağızdan günde 400 ünite verilir; ancak malabsorpsiyon ve kronik karaciğer hastalarında profilaktik eklenti vitamin dozu günde 40.000 üniteye kadar çıkartılabilir.

Osteomalasi: Erişkinler genellikle yeterli derecede güneş ışığına maruz kaldıklarından D vitamini eksikliği sonucu onlarda oluşan ostaomalasi daha ziyade barsak bozukluğu (intestinal malabsorpsiyon gibi), böbrek yetmezliği ve gastrektomi–sonrası gibi durumlara bağlı olarak gelişir. Ayrıca fenitoin ve benzeri antiepileptik ilaçların ve diğer bazı hepatik mikrozomal enzim indükleyici ilaçların uzun süre kullanılması halinde ortaya çıkabilir. Tedavi için rutin olarak ağızdan günde 1.500–3.000 ünite ve akut durumlarda ağızdan veya parenteral günde 50.000 ünite vitamin verilir.

Refrakter (D vitaminine dirençli) raşitizm: Çoğu olguda, genetik bozukluğa bağlı olarak, hipofosfateminin eşlik ettiği bir direnç vardır. Kalsitriol'un etkinliği de azalmıştır. Günde 40.000–60.000 ünite dozunda D vitamini ve 1–3 g oral fosfat verilerek tedavi edilir; bazı olgularda çok daha yüksek dozda (günde 1.000.000– 1.500.000 üniteye kadar) vitamin verilmesi gerekebilir.

Renal osteodistrofi: Kronik böbrek yetmezliği olgularında gelişen bu klinik durumda **D vitaminine direnç** vardır; bunun nedeni,böbrek kitlesinin ufalmasına ve hiperfosfatemiye bağlı olarak, D vitaminin biyoaktivasyonunun ileri dercede azalmış olmasıdır. Tedavisi için kalsitriol ve alfakalsidol gibi 1α–hidroksilli ilaçlar verilir veya yüksek dozda D vitamini kullanılır. Böbrekteki bozukluğun derecesine göre D vitamini günde 20.000–200.000 ünite dozunda verilir. Artık kalsitriol ve alfakalsidol bu olgularda yüksek doz D vitamini ile tedavinin yerini almıştır. **Kalsitriol** günde ağızdan 1–2.5 mikrogram dozunda uygulanır. Bu hastalarda kalsiyum itrahı da azaldığı için hastanın günlük kalsiyum alımı da düzenlenmelidir. Önlenmesi için böbrek yetmezliğinin erken dönemindeki hastalara ağızdan başlangıçta günde bir veya gün aşırı 0.25 mikrogram kalsitriol verilir, günlük doz haftada bir 0.25 mikrogramlık basamaklarla artırılır; olağan doz günde 0.5-1 mikrogramdır. Onun yerine günde 0.25-1 mikrogram alfakalsidol veya günlük gereksiniminin 10 katına kadar varan bir dozda (2.000 İÜ/gün) D vitamini verilebilir.

Hipoparatiroidizm: Hipoparatiroidizm'e bağlı hipokalseminin tedavisinde D vitamininin yerinden bu konunun başında söz edilmiştir. Hipoparatiroidizmlilerde PTH eksikliği ve hiperfosfatemi nedeniyle böbrekte 1α–hidrok-

TABLO 80.1
D vitaminine dirençli hipokalsemi, raşitizm ve osteomalasi olgularında D vitamini ve türevlerinin günlük dozları

İlaç	Müstahzar örneği	Dirençli olgularda günlük optimal doz aralığı	Yapabileceği hiperkalseminin düzelme süresi
Ergokalsiferol[1] (D_2 vitamini)	Artık üretil–memektedir	40.000–400.000 Ü	17–60 gün
Kolekalsiferol[1] (D_3 vitamini)	Devit–3 (300.000 Ü'lük ampul)	Yukardaki gibi	Yukardaki gibi
Kalsitriol	Rocaltrol	0.5–6 mikrogram (p.o)	2–10 gün

1. Bu iki ilaç beslensel D vitamini eksikliği olgularında çok daha düşük miktarda kullanılır.

silaz etkinliği azalmıştır ve buna bağlı olarak D vitamininden, etkin 1,25-$(OH)_2$ D_3 metabolitinin meydana gelmesi azalmıştır. Bu nedenle hipoparatiroidizmli hastalar D vitaminine dirençlidirler; günde 100.000 ünite dozunda verilmesi gerekir. Duruma göre alfakalsidol veya kalsitriol kullanılabilir.

Farmakolojik (yüksek) dozda D vitaimin kullanan bütün hastalarda plazma kalsiyum konsantrasyonu aralıklı olarak başlangıçta haftada bir bulantı veya iki haftada bir ya da kusma meydana geldiğinde ölçülerek izlenmelidir.

D VİTAMİNİ ZEHİRLENMESİ

Koruyucu olarak veya tedavi amacıyla yüksek dozda **D vitamini veya etkin metabolitlerinin** verilmesi sonucu kemiklerden belirgin derecede kalsiyum mobilizasyonuna bağlı olan **aşırı hiperkalsemi** hali meydana gelir. D vitaminine duyarlığı olan ve absorpsiyon bozukluğu bulunmayan bir kimsede, günde 10.000 ünite vitaminin üç aydan fazla verilmesi bile hipervitaminoza neden olabilir. Daha yüksek dozlar verilmişse, klinik belirtiler daha kısa zamanda ortaya çıkar. **Kalsitriol ve alfakalsidol gibi güçlü ilaçlarla,** doz iyi ayarlanmadığı takdirde, hiperkalsemi belirtileri dozun aşırılık derecesine göre **birkaç saatten birkaç güne kadar** değişen kısa bir süre içinde ortaya çıkar. Hiperkalseminin önlenmesi için D vitamini, 4.000 ünite veya daha yukarı farmakolojik dozda veriliyorsa ve kalsitriol ve benzeri ilaçlarla tedavi sırasında **kan kalsiyum düzeyi mutlaka,** ayrıca D vitamini metabolitlerinin düzeyi duruma ve olanaklara göre **izlenmelidir.** Bu hastalarda bulantı ve kusma geliştiğinde de kalsemi ölçümü yapılmalıdır.

D vitamininin **terapötik indeksi** bebek ve çocuklarda oldukça düşüktür. Hiperkalsemi uzun sürerse bebeklerde mental ve fiziksel gelişmede gerileme yapar. Farmakolojik dozda D vitamini alan **emziren annelerin bebeklerinde** hiperkalsemi riski vardır.

Gebelerde gelişen D hipervitaminozu fötusta şekil bozukluklarına ve fötal hipoparatiroidizm oluşması sonucu, yenidoğanda hipokalsemi, tetani ve konvülsiyonlara neden olur.

III. Kalsitonin

Tiroid bezinin parafoliküler hücreleri (C hücreleri) tarafından salgılanan polipeptid yapılı bir hormondur. Bu hücreler embriyolojik bakımdan nöral kristadan kaynaklanan APUD türü hücrelerdir. Bu nedenle C hücrelerinin tümörü (tiroid medüller karsinomu) diğer APUD hücresi tümörleri ile birlikte gelişebilir. Kalsitonin'in peptid zinciri paratiroid hormonunkine göre oldukça kısadır ve 32 amino asidden oluşur; molekül ağırlığı yaklaşık olarak 3000 dalton'dur. N-terminalinde bir disülfür köprüsü ile 7 amino asidin oluşturduğu bir halka mevcuttur. Etkinlikten sorumlu olan kısım, bu halkadakiler dahil ilk 25 amino asidden oluşan kısımdır. Kasaplık hayvanların (sığır, domuz ve koyun) kalsitonin molekülleri aynı sayıda amino asid içerirler. Kalsitoninin prekürsörü (preprokalsitonin) molekülünde kalsitonin'in yanındaki C-terminaline bitişik 21 amino asidlik segment prekürsörden koptuktan sonra, kalsitoninle birlikte salgılanır; **katakalsin** adı verilen bu peptid, kalsitonin gibi kalsemiyi düşürür.

İnsan tiroid C hücrelerinde kalsitonin sentezi, kromozom 11'de yerleşmiş olan 2 gen (α geni ve β geni) tarafından karmaşık bir şekilde kontrol edilir. (PTH geni de aynı kromozomun aynı bölgesine yerleşmiştir).α geninin transkripsiyonu iki farklı mRNA oluşturur. Bunlardan biri kalsitonin'in prekürsör protein şeklinin sentezine, diğeri ise kalsitonin geniyle-ilişkili peptid (CGRP) sentezine aracılık eder. Adıgeçen hücrelerde kalsitonin ile birlikte CGRP de sentez edilir. Bazı nöronlarda β geni transkripsiyona uğrar ve sadece; CGRP oluşur ve bu madde nörotransmiter görevi yapar.

Kalsitonin'in insanlarda fizyolojik öneminin olup olmadığı tartışmalıdır. Bunun en başta gelen nedeni, vücutta kalsitonin eksikliğinin veya fazlalığının metabolik olayların fizyolojik düzeyinde belirgin bir değişme yapmaması ve bir klinik sendroma yol açmamasıdır. Nitekim tiroid bezi çıkartılıp kalsitonin salgılanması kesildikten sonra kalsiyum dengesinin düzeni bozulmaz. Tiroidin medüller karsinomunda olduğu gibi aşırı kalsitonin salgılanması kemik dansitesini ve kalsiyum homeostazını pek etkilemez.

Salmo salar türü bir balığın (salmon veya somon) ultimobranşiyal bezinden somon kalsitonini elde edilmiş ve buna **salkatonin** adı verilmiştir. Halen sentetik salkatonin ilaç olarak kullanılır. Salkotonin de 32 amino asidlidir ve sentetik insan kalsitoninine göre 10 kez daha güçlüdür.

Kalsitonin preparatlarındaki hormon etkinliği **genellikle biyoeseyle ölçülür.** Test aracı olarak dört gün düşük kalsiyum diyeti ile beslenen genç sıçanlar kullanılır. Anestezi altındaki sıçana i.v. verilen materyelin etkinliği kan kasiyum düzeyinde meydana gelen azalmaya bakarak standard preparatınki ile karşılaştırılır. Biyolojik materyeldeki veya incelenen preparattaki hormon etkinliği, MRC (Medical Research Council, İngiltere) ünitesi ile belirlenir. Saf domuz kalsitonini'nin 10 mikrogramı ve insan kalsitonin'inin 8.5 mikrogramı yaklaşık olarak bir MRC ünitesine eşdeğerdir. **Uluslararası ünite ile MRC ünitesi** birbirine **eşdeğer kabul edilir.** Radyoimünoesey yöntemi biyoesey yöntemine göre çok daha duyarlıdır ve vücut sıvılarındaki hormon miktarının ölçümünde tercih edilir.

Salgılanma ve eliminasyon: Parafoliküler hücrelerden hormon salgılanması esas olarak, kan kalsiyum düzeyi ve başta gastrin olmak üzere **barsak hormonları** tarafından kontrol edilir. Kalseminin yükselmesi hormon salgısını artırır; kalsemi düştüğünde ise hormon salgısı azalır. Gastrin gibi bir barsak hormonu olan kolesistokinin, ayrıca adrenalin ve glukagon, kalsitonin salgılanmasını artırırlar. Midenin gastrin salgılayan hücreleri, besin içindeki kalsiyuma duyarlıdırlar; besindeki kalsiyumun fazlalığı gastrin salgılanmasını ve kan düzeyini artırır; böylece, yemeğe başlandığı zaman yaklaşan kalsiyum absorpsiyonundan önce tiroid C hücreleri "uyarılır" ve kalsitonin salgısı artırılarak hem hiperkalsemi önlenir ve hem de absorbe edilen kalsiyumun kemikte çökmesi kolaylaştırılır.

Plazma kalsitonin düzeyi erkeklerde, kadınlardakine göre belirgin derecede yüksektir. Kadınlarda menopoz veya overektemi sonucu estrojen düzeyinin azalması, kalsito-

nin düzeyinde azalmaya neden olur; bu durum dışardan estrojen verildiğinde düzelir.

Normal insanlarda plazmadaki kalsitonin düzeyi 5 ve 100 pikogram/ml arasında oynama (flüktüasyon) gösterir. Parafoliküler hücrelerden kaynak alan tiroid bezinin medüller kanserinde hormon salgısı çok fazla artmıştır ve idrardaki hormon düzeyi de yükselmiştir. Embriyolojik kaynaklarındaki benzerlik nedeniyle bu tümör hücreleri, adrenal medulla hücreleri gibi katekolamin de salgılarlar; ayrıca ACTH, serotonin ve prostaglandinler salgılayabilirler.

İnsanda salgılanan hormonun plazmadaki **yarılanma ömrü** 5–10 dakika kadardır. Doğal veya sentetik yapılan somon kalsitonini'nin (**salkatonin**'in) plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü, insan veya diğer memelilerin hormonuna oranla **daha uzundur** (70–90 dakika). Hormonun hidroliz suretiyle inaktive edildiği sanılmaktadır; metabolitleri ve kendisi böbreklerden idrar içinde itrah edilir.

Fizyolojik ve farmakolojik etkileri

Kalsitonin kemikler üzerindeki, aşağıda açıklanan **antirezorptif temel etki**siyle plazmadaki kalsiyum konsantrasyonunu düşürür ve yükselmesini baskı altında tutar; **paratiroid hormonunun fizyolojik antagonisti**dir. Kalsitonin'in akut olarak verilişi hipokalsemi ve hipofosfatemiye neden olur; bu etkiler esas olarak hormonun kemik üzerindeki etkilerine bağlıdır. Paratiroid bezleri çıkarılmış insan veya deney hayvanlarında da etkilidir; etkinliği paratiroid hormonundan bağımsızdır. Bu son hormonun aksine, kalsitoninin etkisi D vitaminine pek bağımlı değildir. D vitamini eksikliği kalsitonin'in kalsemi üzerindeki düşürücü etkisini azaltmaz. Kemiklerde **osteoklastların** rezorpsiyon yapan ondüleli yüzünde, kendine özgü reseptörleri etkileyecek yapısal değişiklik yapar ve onların rezorpsiyon yeteneklerini azaltır.

Kan kalsiyum düzeyi kalsitonin'in, paratiroid hormonunkine oranla, çok daha düşük konsantrasyonlarına karşı duyarlıdır. Örneğin genç sıçanlarda 5 mikrogram i.v. kalsitonin plazma kalsiyum düzeyini 1 mg/100 ml kadar düşürmeye yeterlidir; aynı miktar değişme, artma şeklinde, paratiroid hormonunun 200–400 kez büyük dozları ile oluşturulur.

Kalsitonin kemik dokusunun rezorpsiyonunu (kalsiyum mobilizasyonunu) yukarıda açıklandığı şekilde azaltır; protein matriksinin yıkımı da inhibe edildiğinden kemikten hidroksiprolin çıkışı ve idrarla itrahı da azalır. Paratiroid hormonunun bu olay üzerindeki artırıcı etkisini inhibe eder. Osteoklastlarda kalsitonin reseptörünün varlığı gösterilmiştir. Kalsitonin'in ikincil olarak osteoblastların etkinliğini artırdığı ve kemiklerde kalsiyum çökmesini hızlandırdığı da ileri sürülmüştür. Kemik turnoverinin yavaş olduğu normal durumlarda osteoklastik etkinliğin inhibisyonu kalsemide önemli derecede azalma yapmaz ve kalsitonin'in etkinliği düşüktür. Buna karşılık Paget hastalığı gibi **kemik turnover'ının hızlandığı durumlarda** kalsitonin'in etkisi güçlenir. Kalsitonin'in kemikler üzerinde etkisinin diğer bir özelliği, birkaç gün sürekli kalsitonin uygulandığında kemik hücrelerinde **reseptör "downregulation"u oluşması,** etkinliğinin azalması ve başka bir deyişle bu hücrelerin kalsitonin etkinliğinden kısmen kurtulmasıdır ("escape"). Bu durumda etki tamamiyle ortadan kalkmaz. Nitekim kalsitonin Paget hastalığının tedavisinde uzun süre verilir ve terapötik etkinliğini azalmış da olsa korur.

Barsaklardan kalsiyum absorpsiyonu üzerine etkisi yoktur. İnce barsakları çıkarılmış deney hayvanlarında da etkinliğini korur. Kalsitonin, böbrek tubulus hücrelerinin sitoplazma membranı üzerinde yerleşmiş **kendine özgü reseptörleri** aktive eder. Bu reseptörler, hiç olmazsa kısmen, **adenilil siklazla** ilişkilidirler. Böbreklerde kalsiyum fosfat ve sodyum reabsorpsiyonunu, yeterli dozda verildiği takdirde direkt etkisi ile azaltır. Kalsiüri'yi artırır. Ancak kemik rezorpsiyonunu azalttığı için kalsiyum, magnezyum ve hidroksiprolin itrahı üzerinde indirekt azaltıcı etkisi de vardır. Kalsitonin insanda, PTH gibi, fosfat itrahını artırır; sodyum ve klorür atılmasını hızlandırır ve **diürez** yapar. Böbrekte kalsitonine duyarlı tubulus hücreleri, Henle kıvrımı çıkan kolunda ve distal tubulusun proksimal yarısında bulunur. Kalsitoninin kalsiüri'yi ve fosfatüri'yi artırması, onun kemikler üzerinden oluşan hipokalsemik ve hipofosfatemik etkilerini pekiştirir. Kalsitonin böbrekte 1,25–$(OH)_2$ D sentezini artırır; bu etkisi PTH'den bağımsızdır, paratiroidektomili hayvanlarda da oluşur. Bu son etki kalsitonin'in böbrekte kalsiyum reabsorpsiyonunu artırıcı indirekt potansiyel bir etkinliğinin de bulunduğunu gösterir.

Kalsitonin salgılanmasının azalmasına veya artmasına bağlı spesifik bir metabolizma bozukluğu tanımlanmamıştır. Böbrek taşlarının oluşumu ile kalsitonin salgılanmasının azalması ve buna bağlı olarak hiperkalsemi oluşması arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür; fakat yeterince kanıtlanmamıştır.

Kalsitonin'i yüksek afiniteli olarak bağlayan yerlerin (reseptör ?) varlığı SSS'de de gösterilmiştir. İnsanda intratekal kalsitonin injeksiyonu **analjezi** yapar. SSS'de nöromediyatör rolu yaptığı ileri sürülmüşse de inandırıcı şekilde kanıtlanmamıştır.

Preparatları

Kalsitonin'in balık ultimobranşiyal dokusundan ve domuz tiroidinden hazırlanan preparatları vardır. Günümüzde **sentetik insan kalsitonini ve sentetik somon kalsitonini** (salkatonin)'inden hazırlanan müstahzarlar kullanılmaktadır. İnjeksiyonluk müstahzarlar 50 veya 100 MRC ünitesi hormon içeren ampuller veya flakonlar (viyaller) içinde, kuru toz halinde bulunurlar ve kullanılacakları zaman % 16 oranında jelatin içeren 4 ml sudan oluşan solvent içinde çözülürler. Kalsitonin günde 50–100 ünite dozunda i.m. veya s.k. uygulanır. Etkisi 8–10 saat sürer. Somon kalsitonininin intranazal uygulanan nazal sprey şekli pazarlanmıştır. Postmenopozal osteoporozun önlenmesi için kullanılan sentetik salkatonin'in intranazal sprey müstahzarı bir püskürtüşünde 50 ünite ilaç verir. İki burun deliğine de sıkılır.

Kullanılışı

Kalsitonin'in kullanılış yerlerinden biri; hiperparatiroidizm, ve tümörle ilişkili osteolitik kemik hastalığı gibi

durumlarda gelişen **hiperkalsemi'nin tedavisi**dir. Bu amaçla 12 saatte bir 4 ünite/kg dozunda s.k. veya i.m. injekte edilir; 1–2 günlük tedavi ile alınan yanıt yeterli değilse doz 8 ünite/kg'a çıkarılabilir veya Miacalcic müstahzarı en az 6 saat sürecek şekilde yavaş i.v. infüzyonla verilebilir. Diğer nedenlere bağlı akut hiperkalseminin acil tedavisinde de yararlıdır.

Kalsitonin, kadınlarda, **postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi** için kullanılabilir; ancak bu, osteoporozda en pahalı tedavi yaklaşımıdır. Bifosfonatlarla tedavisi uygun görülmeyen osteoporoz riski yüksek hastalarda tavsiye edilir. Bu amaçla gün aşırı veya haftada üç kez 5–100 ünite dozunda parenteral yoldan kullanılması yerleşmiş bir yöntemdir. Uygulanması daha elverişli olan intranazal preparatı da bu indikasyonda kullanılabilir. Ayrıca ağızdan D vitamini ve kalsiyum eklentisi (suplemantasyonu) uygulanır. Osteoporozlu hastalarda vertebra kırığından sonra ağrının giderilmesi için analjezik ilaçlar etkisiz bulunmuşsa 3 ayı aşmayan bir süre için ağrıya karşı kalsitonin ile tedavi yararlı olabilir.

Orta derecede osteopozlu yaşlı kadınlarda iki yıl süre ile yapılan kontrollü bir denemede intranazal salkatonin uygulamasının, vertebral ve periferik kemik kırılması insidensini anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur (Vergaard ve diğ., 1992). Ancak daha sonra yapılan PROOF çalışmasında 5 yıllık intranazal kalsitonin uygulamasının periferik kırık insidensini azaltmadığı bulunmuştur (Delmas, 2002). Yüksek turnover'li tipteki osteoporozda bir yıllık kalsitonin uygulanmasının vertebral kemiklerde mineral dansitesini artırdığı, fakat normal turnover'li osteoporoz hastalarında artırmadığı bulunmuştur. Kalsitonin hem kemik oluşumunun hem de rezorpsiyonunun hızlanması ve iskelet deformasyonu ile karakterize **Paget hastalığı**'nın (osteitis deformans'ın) spesifik iki ilacından birini teşkil eder (diğeri bifosfonatlar). Bu hastalıkta kemik turnover'inin hızlanmış olması, kalsitonin'in etkinliğinin artmasına neden olur. Bu indikasyonda esas olarak, semptom gösteren orta şiddetteki veya ağır olgularda kullanılır, hafif veya semptom göstermeyen olgularda kullanılmaz. Genellikle başlangıçta haftada üç kez 100 ünite dozunda s.k. veya i.m. injekte edilir; sonra aynı sıklıkta 50 ünite dozunda verilerek tedavi sürdürülür

İnsan–dışı kaynaklı kalsitonine karşı, uzun süre kullanıldığında, kanda antikor oluşur; bu nedenle olguların yaklaşık % 20'sinde bir yıl içinde etkisine karşı **kısmi tolerans** gelişir.

Parenteral uygulandığında, en sık görülen **yan tesiri** bulantı, alerjik döküntü ve anjiyoödemdir. İntranazal uygulanması, burun mukozasındaki lokal etkiye bağlı olarak rinit, rinore, hapşırma, kuruluk ve konjestiyon yapar; bunlar genellikle uygulamanın kesilmesini gerektirmez.

IV. Bifosfonatlar

İnorganik pirofosfatın, P–O–P grubu yerine, P–C–P grubu içeren ve bu gruptaki karbon atomu üzerinden sübstitüe edilmiş organik analoglarıdır. İki C–P bağı aynı karbon üzerinde olduğu için bu bileşiklere kimyaca geminal (ikiz) bifosfonatlar da denilir. Bisfosfonatlar adı yerleşmiştir. İnorganik pirofosfat, kalsiyum fosfata sıkı şekilde bağlanır ve kalsiyum fosfatın dissolüsyonunu ve kristal oluşturmasını bozar, in vivo **ektopik kalsifikasyon yapmasını önler.** Pirofosfat ağızdan alındığında çok hızlı hidroliz olduğundan, sistemik etkili ilaç olarak değeri kısıtlıdır; sadece, ^{99m}Tc (teknesyum) ile işaretlenmiş olarak iskelet sintigrafisinde kullanılır ve radyoizotopsuz şekli diş macunları içine anti–tartar ajan olarak katılır.

Farmakokinetik özellikleri: Bifosfonatlar **oral biyoyararlanımı çok düşük olan** ilaçlardır. Sistemik biyoyararlanımları % 1'in altındaki değerlerden % 10'a kadar değişir; ayrıca bireyler arasında fazla değişme gösterir. Bu durum, etidronat gibi kemikte rezorpsiyonu inhibe eden dozu, mineralizasyonu inhibe eden dozuna yakın olan ilaçlarda sorun yaratabilir. Besinle birlikte alınma, özellikle kalsiyum ve demir varlığında, biyoyararlanımlarını kompleks teşkil etme nedeniyle daha da düşürür. Portakal suyu, kahve ve maden suyu da absorpsiyonlarını düşürür. Yemek sırasında ve özellikle süt ve süt ürünleri veya kalsiyum ve demirli ilaçlarla alınmamalıdırlar. Günlük doz **sabah aç karna bir kezde** verilir (bkz. yan tesirler kısmı) Yaklaşık % 30–65 oranında plazma proteinlerine bağlanırlar veya plazmada çok ufak kümeler halinde bulunurlar; kalan kısmı serbest durumdadır. Absorbe edilen ilacın bir kısmı kemiğe geçerek tutulur; bu kemiğe alım (uptake) oranı klodronat için yaklaşık % 20, etidronat için % 50 ve alendronat ve pamidronat için daha fazladır; ilacın kalan kısmı böbreklerden hızlı şekilde itrah edilir. İntravenöz yoldan hızlı veya yüksek miktarda verilirlerse kemik dışı dokulara (karaciğer ve dalak gibi) çökebilirler. Kemiğe çok hızlı geçerler, başka bir deyişle kan içinde kemikten ilk geçişlerinde kandaki miktarın nerdeyse tümü kemikte tutulur. İntravenöz olarak verilen alendronatın %95'ten fazlasının kemiğe geçmek suretiyle 60 dakikada plazmadan kaybolduğu görülmüştür. Bu olay sonucu ilacın kan düzeyindeki düşmenin yarılanma ömrü ilaca göre 0.5-2 saat arasında değişir. Kronik verilişte iskelet içindeki bağlanma yerlerinin doyurulmasının, onlarca yıllık verilişten sonra bile meydana gelmeyeceği kestirilmiştir. Buna karşılık antirezorptif etkinliklerinin maksimuma erişmesi türe, doza ve ilaca göre değişmek üzere birkaç günle birkaç ay arasında değişir. Maksimum etki meydana geldiği sırada kemiğe alımının (uptake'in) hala devam ediyor ve devam edecek olması, kemiğe geçen miktarın büyük kısmının dokuya gömülüp inaktif duruma geçtiğini gösterir. Bifosfonatların kandaki yarılanma ömürlerinin aksine, kemikte tutulan miktarlarının ilaç verilmesi sona erdikten sonra yarılanma ömrü yıllarla ölçülür ve alendronat için 10 yıldan fazla olduğu kestirilmiştir. Bu duruma göre kemikteki miktarın az veya çok bir kısmı hastanın tedaviden sonra kalan ömrüne göre kemikte yaşam boyu kalır.

Farmakolojik özellikleri

Bifosfonatlar kimyasal ve enzimatik hidrolize dayanıklıdırlar. Pirofosfat gibi, kalsiyum fosfat kristallerine yüksek afiniteli şekilde bağlanırlar; böylece kristalin büyümesini, kümelenmesini (agregasyonunu) ve çözünmesini inhibe ederler. Bu suretle hücre ve kemik kültürlerinde in vitro meydana getirilen veya osteoklastların insanda in vi-

vo yaptığı kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Kemik dokusunda **hidroksiapatite bağlanırlar.** Osteoklastların bifosfonat içeren hidroksiapatit kristallerini fagosite etmesi, onların metabolik etkinliğini inhibe eder ve daha fazla kemik rezorbe etmelerini önler **(antirezorptif etki).** Osteoklastların bifosfonat içeren kemikle temasa geldiklerinde inhibe edildikleri in vitro olarak gösterilmiştir. Bu durum hücrede morfolojik değişikliğe de neden olur. Osteoklastlarda etkinlik azalması yanında, sayıca azalmaya da neden olurlar. Etkinlik azalması, osteoklastların rezorpsiyon yapan ondüleli yüzündeki, asidifikasyon yapan olayları bozmaları ile ilişkili olabilir. Ayrıca, osteoblastların. osteoklastları rezorpsiyon yerine çeken ve onların ömrünü uzatan faktör salgılamasını inhibe ederler. Deney hayvanlarında deneysel olarak oluşturulan yumşak doku kalsifikasyonunu ve idrar yolu taşı ve diş taşı oluşmasını inhibe ettikleri gösterilmiştir. Normal olarak kalsifiye olmuş kemik, kıkırdak, dentin, mine ve ektopik dokunun mineralizasyonunu yüksek dozda bozarlar. Bu nedenle **aşırı dozda raşitizm veya osteomalasi, kırılmayı kolaylaştırma ve kırık onarımında gecikme yapma** riskleri vardır.

Kullanılışları

Bifosfonatlar genellikle ağız yolundan ve acil durumlarda ya da uzun intervalli kronik uygulamada i.v. infüzyonla uygulanırlar. İntravenöz veriliş için injeksiyonluk solüsyonları 250–500 ml salin içinde seyreltilerek yavaş (en az 2 saatte) infüze edilir.

Bifosfonatlarm klinikte kullanılışları başlıca **aşağıdaki amaçlara yöneliktir :** (i) Osteoporoż, Paget hastalığı ve tümörle ilişkili kemik hastalığı gibi kemik yıkımının arttığı durumlarda **antiosteolitik** olarak kullanılırlar. (ii) Ektopik kalsifikasyonlu ve ektopik kemikleşmeli (osifikasyonlu) hastalarda **kalsifikasyon inhibitörü** olarak kullanılırlar. Ayrıca nükleer tıpta ^{99m}Tc türevleri şeklinde iskelet marker'i olarak kullanılabilirler.

Bifosfonatlarm başlıca indikasyonları şunlardır:

(a) Postmenopozal kadınlarda osteoporozun ve osteoporotik kırılganlığın (kemik frajilitesinin) birincil önlenmesi: Birincil önleme için kemik kırığına yol açan risk faktörlerinin ve kemik mineral dansitesinin düşük olduğunu gösteren kanıtların değerlendirilmesi ve ona göre karar verilmesi önem kazanır. **Kırık için bağımsız risk faktörlerinin** başlıcaları şunlardır: (i) anababasında kalça kırığı öyküsü, (ii) kronik sigara içimi, (iii) günde 4 birim (bir birim 13 g = 16 ml etanol eşdeğeri içki, bkz. 61. Konu) veya daha fazla kronik alkol alımı, (iv) romatoid artrit.

Kemik mineral dansitesinin düşüklüğüne dair kanıtlar şunlardır: (i) Vücut kitle indeksinin (bkz. 67. Konu) 22 kg/m^2'nin alıtnda olması, (ii) ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, (iii) erken (prematür) menopoz ve doğrulanmış osteoporoz ve (iv) uzun süre hareket kısıtlanması (immobilite). 70 yaşın üstündeki kadınlarda yukarıda sayılan risk faktörlerinden ve kanıtlardan birer tane varsa birincil önleme indikedir (Joint Committee, 2010-2011), 65-69 yaşlar arasındaki kadınlarda ise kırık için bir bağımsız risk faktörü ve doğrulanmış osteoporoz bulunması, 65 yaşın altındaki kadınlarda kırık için bir risk faktörü ile düşük mineral dansitesi hakkında en az ilave bir kanıt veya gösterge ve doğrulanmış osteoporoz bulunması birincil önleme için yeterli görülür.

Yukarıdaki koşullara uyan 65 yaş altındakilerden 70 yaş üstündekilere kadar alendronat ile birincil önleme tavsiye edilir. Alendronatın kontrindike olduğu veya onu tolere edemeyen kadınlarda alternatif olarak etidronat ve risedronat tavsiye edilir.

Stronsyum ranelat alendronatın veya risedronatın ya da etidronatın kontrindike olduğu veya onları tolere edemeyen kadınlarda tavsiye edilir.

Raloksifen, osteoporoza bağlı kemik kırıklarının birincil önlenmesi için tavsiye edilmez.

(b) Postmenopozal kadınlarda osteoporozun ve osteoporotik kırılganlığın (kemik frajitilesinin) ikincil önlenmesi: Doğrulanmış osteoporozu olan ve ayrıca klinik bakımdan belirgin osteoporoza bağlı kemik kırığı bulunan kadınlarda postmenopozal kadınlarda osteoporoza bağlı kırıkların ikincil önlenmesi için tedavi seçenekleri şunlardır:

Alendronat, yatkınlığı bulunan postmenopozal kadınlarad osteoporoza bağlı kırıkların ikincil önlenmesi için bir tedavi alternatifi olarak tavsiye edilir.

Etidronat ve risedronat aşağıdaki koşullara uyan kadınlarda alternatif olarak tavsiye edilir: (i) Alendronatin kontrindike olduğu veya onu tolere edemeyenler, (ii) kemik mineral dansitesi ölçümü, yaş ve yukarıda sayılan bağımsız risk faktörleri bakımınadn uygun olan kadınlar.

Stronsyum ranelat veya raloksifen de aşağıdaki koşullara uyan postmenopozal kadınlar için alternatif olarak tavsiye edilir: (i) Alendronatın veya etidronatın veya risedronatın kontrindike olduğu ya da onları tolere edemeyen kadınlar, (ii) kemik dansitesi ölçümleri ve yukarıda sayılan risk faktörleri bakımından uygun olan kadınlar.

(c) Paget hastalığı: Kemiklerde turnover'in yer yer artmasınınn eşlik ettiği bu hastalıkta bifosfonatlar, primer olarak kemik rezorpsiyonunu ve onunla kenetli olan kemik oluşumunu sekonder olarak inhibe ederler. Bu iki etkiden birincisi çabuk ortaya çıkar ve ikincisi birkaç haftalık gecikmeden sonra belirir. Bu nedenle sözkonusu ilaçların idrardaki hidroksiprolin düzeyini düşürmeleri çabuk başladığı halde, kemik oluşumundaki azalmanın göstergesi olan serum alkalin fosfatazının azalması, yaklaşık 4 hafta veya daha uzun bir süre sonra başlar. Bifosfonatlar bu hastalıkta ilk seçenek olarak kabul edilirler.

(d) Tümörle ilişkili osteolitik kemik hastalığı: Maliny tümörler, metastaz sonucu lokal olarak veya **malignite bağlı humoral hiperkalsemi** denilen durumda olduğu gibi salgıladıkları **paratiroid hormonu ile ilişkili peptidler** (parathyroid hormone–related peptides) ve kemik rezorbe eden **sitokinler** aracılığı ile osteoliz ve hiperkalsemi yaparlar. Bifosfonatlar kemikte yerleşmiş tümörün veya metastazın yaptığı lokal kemik yıkımını ve lokal ağrıyı, ayrıca hiperkalsemiyi etkin şekilde azaltabilirler. Ancak kanda dolaşan sitokinlerin ve peptidlerin yaptığı, maligniteye bağlı hümoral hiperkalsemiye karşı etkinlikleri dü-

şüktür. Hiperkalsemiye karşı, intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilirler.

(e) Tümörle ilişkili–olmayan hiperkalsemiler: Hiperparatiroidizm, tirotoksikoz, D vitamini intoksikasyonu vb. durumlarda gelişen hiperkalsemilerde oral veya i.v. denenmişlerdir. Ancak etkinlikleri, özellikle hiperparatiroidizme bağlı olanda, tümöre bağlı kemik hastalığında gelişen hiperkalsemiye karşı olana kıyasla düşüktür.

(f) Diğer durumlar: Bifosfonatlar deney hayvanlarında deneysel heterotopik (ektopik) kalsifikasyon ve osifikasyonu önleyebilirler. İnsanlarda etidronat yumuşak dokudaki heterotopik kalsifikasyona karşı denenmiştir, etkinliği tartışmalıdır. Benzer bir durum olan ürolitiyazise karşı kullanılmazlar. Kaslarda gelişen **heterotopik osifikasyon** olan bir fibrodisplazi türünde ve total kalça eklemi replasmanından sonraki lokal osifikasyonda kısıtlı bir yararları olabilir.

(g) Kronik bir hastalık nedeniyle uzun süre günde 7.5 mg prednizon veya eşdeğeri veya daha fazla **kortikosteroid alan hastalar**da osteoporuzu önlemek için kalsitriolla birlikte kullanılabilirler (bkz. 78. Konu).

İlaçlar

Tıbbi kullanıma giren ilk bifosfonat bileşiği etidronat'tır. daha sonra alendronat, klodronat, pamidronat, risedronat ve tiludronat çıkmıştır. Bunlardan halen Türkiye'de pazarlanmış olan risedronat ve alendronat'tır. Osteoporoz tedavisinde kullanılıyorlarsa bifosfonatlarla birlikte D vitamini (günde 500 ünite) ve kalsiyum eklentisi (suplementi) (günde 1000-1500 mg) alınması tavsiye edilir. Ağızdan sabahleyin açkarna ve aşağıda belirtilen tavsiyelere uyarak alınırlar.

Aşağıdaki ilaçlardan disodyum pamidronat ve zoledronik asid sadece parenteral (i.v. infüzyonla) ve ibandronik asid hem oral ve hem de parenteral kullanılır. Diğerleri sadece oral kullanılan bifosfonatlardır.

Alendronat (alendronik asid), aminli bir bifosfonattır. Osteoporoza karşı ağızdan günde 10 mg sürekli verilir. Bir çalışmada 3 yıllık uygulama ile vertebralarda kemik mineral dansitesini % 7 artırdığı ve bu süre içinde ilaç almayan kontrol grubunda %1'lik azalma olduğu bildirilmiştir; vertebra kırıklarını % 50 oranında azaltmıştır. Vertebra dışı kemiklerdeki kırık insidensini azalttığı da kanıtlanmıştır. Postmenopozal osteoporozun profilaksisi için ağızdan günde 10 mg (birlikte hormon replasman tedavisi yapılıyorsa 5 mg) ve tedavisi için 10 mg verilir. Erkeklerde yaşlanmaya bağlı osteoporoza karşı da kullanılır. Tedavi için haftada bir verilen 70 mg'lık tableti de çıkarılmıştır; profilaksi için haftada bir verilen 35 mg'lık tabletinin çıkması da beklenmektedir. Uzun süre kortikosteroid tedavisi görenlerde kortikosteroide-bağlı osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için günde 5 mg verilir. Paget hastalığında oral günde 40 mg dozunda verilebilir ve olguların yaklaşık yarısında kemik turnover'ini normale indirdiği bildirilmiştir.

Risedronat sodyum, postmenopozal ve kortikosteroidlere–bağlı (bkz. 78. Konu) osteoporozun profilaksi ve tedavisi ile Paget hastalığının tedavisinde kullanılan yeni bir bifosfonattır. Postmenopozal osteoporoza karşı ağızdan günde tek doz 5 mg veya haftada bir 30 mg sürekli verilir. Paget hastalığı tedavisinde 2 ay süre ile ağızdan günde 30 mg verilir. Gerekirse en az iki ay sonra ikinci bir kür yapılır.

Disodyum etidronat, klinik kullanıma ilk giren güçlü antiresorptif etkili bifosfonattır. Bu yararlı etkisi yanında kemik mineralizasyonunu inhibe ettiği için, böyle bir etkisi olmayan aşağıdaki ilaçların çıkmasıyla osteoporoz tedavisindeki değerini kaybetmiştir. Paget hastalığında kullanılabilir.

İbandronik asid: Meme kanseri metastazlarında kemik hasarını azaltmak için ağızdan günde 50 mg veya i.v. infüzyonla 3-4 haftada bir 6 mg uygulanır. Maligniteye bağlı hiperkalsemiye karşı, serum kalsiyum düzeyinin durumuna göre 2-4 mg tek i.v. infüzyonla verilir.

Disodyum pamidronat, önceki ilaç gibi aminli bir bifosfonattır. Paget hastalığında i.v. infüzyonla haftada bir 30 mg veya iki haftada bir 60 mg, 6 hafta boyunca verilir (total doz 180 mg). Tümörle ilişkili kemik hastalığında, 30–90 mg tek doz i.v. infüzyonu hiperkalsemiyi normale düşürmeye yeterlidir. Nüksü ve komplikasyonları önlemek için 3–4 haftada bir tekrarlanabilir. Diğer hiperkalsemi durumlarının tedavisinde de kullanılabilir.

Zoledronik asid, sadece tümörle ilişkili kemik hastalığında kemik hasarını azaltmak ve hiperkalseminin tedavisi için 4 mg'lık tek doz halinde i.v. infüzyonla kullanılır; 3-4 haftada bir tekrarlanır.

Sodyum klodronat, ağızdan (günde iki doza bölünmek suretiyle 1600 mg, duruma göre 3.2 g, en fazla bir ay süreyle) verilmek suretiyle tümörle ilişkili kemik hastalığında, hiperkalsemide ve osteolitik lezyonlarda kullanılabilir.

Tiludronik asid, Paget hastalığının tedavisinde indikedir. Ağızdan günde 400 mg tek doz 12 hafta süreyle verilir. Gerekirse 6 ay sonra kür tekrarlanabilir.

Disodyum etidronat, günde 800 mg'ın üstündeki dozlarda uzun süre verilirse iskeletin mineralizasyonunu inhibe eder, çocuklarda raşitizm ve erişkinlerde ostemalasi yapar. Paget hastaları bu etkiye daha duyarlıdır ve sözkonusu yan tesir onlarda günde 400 mg dozunda bile ortaya çıkar. Üç ayda bir 15 gün süre ile günde ağızdan 400 mg etidronatın 3 yıllık bir süre boyunca verilmesinin mineralizasyon bozukluğu yapmadığı saptanmıştır. Bu süreden fazla kullanıldığında hafif de olsa böyle bir risk vardır.

Yan tesirleri: Bifosfonatların ağızdan verildiklerinde **ortak yan tesirleri** dispepsi, bulantı, kusma, mide ağrısı, diyare ve seyrek olarak ülserasyon yapmalarıdır. İntravenöz yoldan, eskiden yapıldığı gibi, hızlı infüze edilmeleri kanda agregat haline gelmelerine ve akut böbrek yetmezliğine neden olmuştur. Yüksek dozda ve özellikle i.v. verildiklerinde hafif hipokalsemi yapabilirler; birlikte aminoglikozid antibiyotik verilirse bu çok belirginleşir.

Diğer bifosfonatlarda terapötik doz ile mineralizasyonu bozan doz arasındaki fark büyüktür. Pamidronat ve diğer aminobifosfonatlar i.v. verilişten sonra geçici hiperpireksi (1–2°C) ve lenfopeni yapabilirler; bu, etidronat ve klodronat ile olmaz. Etidronat, tübüler fosfat reabsorpsiyonunu artırarak plazmanın fosfat düzeyini yükseltebilir; i.v. verilişte ağızda metalik bir tat oluşturabilir. Pamidronatın

nadiren uveit, konjonktivit ve benzeri göz lezyonları yaptığı bildirilmiştir.

Bifosfonatlar, yukarıda belirtildiği gibi gastrointestinal kanalda (duodenum, mide ve özellikle özofagusta) tahrişe bağlı bozukluk yapabilirler. **Özofajit, özofagus ülserleri ve erozyonları** bildirilmiştir; bu yan tesirlerin riski, ilaç aldıktan sonra yatan veya en az bir bardak su almayan hastalarda artar. Bu nedenle, bifosfonat tableti alan hastaların ilacı sabah kalktıktan sonra aç karna bol su ile almaları, aldıktan sonra en az 30 dakika (bazı kaynaklara göre 60 dakika) yiyecek, başka bir ilaç ve su dışında içecek almamaları ve **yatmamaları**, ayrıca tableti kırmamaları veya çiğnememeleri gerekir. İlacı gece almamaları ve sabah kalktıktan sonra yatacaklarsa belirtilen süre kadar bekleyip kahvaltılarını almadan yatmamaları tavsiye edilir. Tabletlerin çiğnenerek veya emilerek alınmaması gerekir. Kahve, portakal suyu, maden suyu veya yiyeceklerle birlikte alma absorpsiyonlarım fazla azaltabilir. Günün başka bir zamanında alınacaksa, bifosfonat alınmadan 2 saat önceden 2 saat sonraya kadar yiyecek ve su dışı içecek alınmaması gerekir; özellikle süt, kalsiyum ve demirli ilaçlardan sakınılmalıdır. Bifosfonat alan hastalara, yediğini yutarken zorluk veya ağrı, göğüs ağrısı ya da fazla veya sürekli mide yanması olduğunda doktoruna haber vermesi söylenilmelidir.

Uzun süren bifosfonat tedavisi nadiren **femurda atipik kırılma** yapabilir. Femur, kalça ve kasık bölgesinde ağrı oluştuğunda hekime haber verilmelidir.

Kanserle ilişkili hiperkalsemi için i.v. bifosfonat verilen hastalarda, bu ilaçları diğer indikasyonlarda ağızdan alan hastalara göre **çene kemiklerinde nekroz (osteonekroz)** gelişme riski, çok daha yüksektir. Bu yan tesir için **risk faktörleri,** ilacın gravimetrik etki gücü (en fazla zolendronat ile), veriliş yolu, kümülatif doz, tedavi süresi, malign hastalığın türü, sigara içme, birlikte olan diğer hastalıklar, alınan diğer ilaçlar ve hastanın diş hastalığı öyküsüdür. Tedaviye başlarken diş bakımı yaptırılmalı, ağız hijyenine özen gösterilmeli ve ağızla ilgili semptomlar ortaya çıktığında hekime bildirilmelidir.

Kontrindikasyonları: Bifosfonatlar aşırı dozda böbrek fonksiyonunu bozabilmekle beraber, böbrek yetmezliği bir mutlak kontrindikasyon değildir. Ancak yetmezliğin ağırlığına paralel olarak dozları, normal dozun % 25'ine kadar azaltılmalıdır. Fakat fosfatemiyi artırma riski fazla olan etidronat bu durumda kullanılmamalıdır.

Mineralizasyonu bozma riski yaratan etidronat ve diğerleri, yüksek dozları hariç, kemik onarımı döneminde olan veya yeni ortopedik implant takılmış olan hastalarda kontrindike değildirler. Aminoglikozidlerle birlikte, hipokalsemi riski nedeniyle verilmemelidirler. Hipokalsemi varsa alendronat ve risedronat kontrindikedir. Gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdırlar. Pamidronat peptik ülserli veya ülser geçirmiş hastalarda kontrindikedir.

V. Kalsiyum Metabolizmasını Etkileyen Diğer Hormonlar ve İlaçlar

Başlangıçta belirtildiği gibi, aşağıdaki hormonların kalsiyum metabolizmasının ve kemik yapısının düzenlenmesi üzerine ikincil önemde katkıları vardır.

Estrojenler ve androjenler: Ana estrojen hormon olan estradiol ile ana androjen hormon olan testosteron'un kemikler ve kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri birbirine yakından benzer (bkz. 81. ve 82. Konular). Estradiol, adrenal kaynaklı androjenler ve testosteron çocukluk ve puberte sırasında her iki sekste de kemik oluşumunu artırarak onu, kemik resorpsiyonuna egemen duruma getirirler; pubertedeki hızlı büyümede ve sonunda epifiz plaklarının kapanmasında rol oynarlar. Yukarıda belirtilen temel etkileri nedeniyle osteoporoz oluşmasını önlerler. Menopoz veya her iki sekste de gonadların çıkarılması veya hipofonksiyonu osteoporozu teşvik eder. Bu durum kadınlarda estrojenik ilaç ve erkeklerde androjenik ilaç ile **replasman tedavisi** yapılarak önlenebilir.

Estrojenler kemiklerde PTH'yi antagonize ederler ve onun rezorpsiyon yapıcı etkisini bloke ederler; ancak böbreklerde, olasılıkla PTH reseptörlerini artırarak, PTH'nin renal etkilerini güçlendirirler. Resorpsiyonu azaltmaları kalsemiyi düşürür ve adaptif olarak PTH salgılanmasını artırır. Bunun sonucu estrojenler 1,25–$(OH)_2$ D sentezini ve ona bağlı intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırırlar. Böylece **kalsiyum dengesini pozitif durumda tutarlar.** İleride belirtildiği gibi postmenopozal veya postooforektomik osteoporozun proflaksisi için ve ayrıca, PTH antagonisti etkileri nedeniyle cerrahi girişimin kontrindike olduğu primer hiperparatiroidizmin palyatif tedavisi için kullanılırlar. **Testosteron**un kemiklerdeki etkisi estrojeninki gibidir; o da erkeklerde ve kadınlarda osteoporozu önleyebilir.

Büyüme hormonu: Karaciğerlerde mitojenik etkili somatomedin C yapımını artırarak, onun aracılığı ile kemik oluşumunu kemik rezorpsiyonuna egemen duruma getirir. Kemiklerde kemik hücrelerinin ve kondrositlerin poliferasyonuna neden olur. Çocukluk ve puberte dönemindeki kemik büyümesine katkıda bulunur. D vitamininden bağımsız bir mekanizma ile barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu ve böbrek tübüllerinden fosfat reabsorpsiyonunu artırır; fosfatemiyi yükseltir. Erişkinlerde aşırı salgılanması akromegaliye yol açar, bu durumda kemiklerin turnover'ı hızlanır; kemik oluşumu kemik rezorpsiyonuna göre çok daha fazla artırıldığı için bazı kemiklerde daha belirgin olmak üzere kemiklerin büyüklüğünde artma olur.

Glukokortikoidler: Yukarıdaki iki hormonun aksine, suprafizyolojik dozlarda veya aşırı salgılanma halinde kemik rezorpsiyonunu artırarak osteoporoza yol açarlar. Direkt etkileriyle PTH salgılanmasını artırırlar. Osteoblastik etkinliği azalttıkları için kemik rezorpsiyonundaki artmaya, osteoblastik kemik oluşumunun adaptif artması eşlik etmez. Akut etkileriyle böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonunu azaltırlar ve kalsiüri'yi artırırlar. Uzun süre verilirlerse barsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu da azaltırlar. Sonuçta sekonder hiperparatiroidizme yol açarlar ve belirgin osteoporoz oluşur. Çocuklarda iskelet büyümesini inhibe ederler.

Tiroid hormonları: Fetal dönemden başlıyarak, büyüme döneminde iskelet gelişmesi için çok önemli olan hormonlardır. Fizyolojik konsantrasyonlarda, kemik oluşumunu hızlandırırlar. Aşırı salgılanmaları halinde ise kemik re-

zorpsiyonunu artırırlar, kalsiyum mobilizasyonu yaparlar ve bazı olgularda asemptomatik hiperkalsemi yapabilirler; PTH düzeyini ve 1,25-$(OH)_2$ D vitamini düzeyini azaltırlar. Bu hormonlarla yapılan uzun süreli tedavi osteoporoza neden olabilir. Eksikliklerinde bebek ve çocuklarda epifiz kıkırdağının kemikleşmesi yavaşlar ve büyüme gecikmesi olur.

Stronsyum ranelat: İki stronsyum atomu ile organik bir madde olan ranelik asidin yaptığı bir komplekstir. Yeni kemik dokusu oluşumunu stimüle eder, kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kemik mineral dansitesini artırır. 353 postmenopozal kadında yapılan bir faz 2 denemesinde, günlük 2 g dozunda uzun süre ağızdan uygulandığında vertebra kırıklarını azalttığı kanıtlanmıştır. Daha sonra 1649 postmenopozal kadında yapılan ve 3 yıl süren plasebo kontrollu bir çalışmada da tedavinin erken döneminden başlayarak günde 2 g dozu ile vertebra kırığı riskinde sürdürülebilir bir azalma yaptığı doğrulanmıştır. En sık görülen yan tesiri ilk aylarda görülen diyaredir. Bifosfonatların aksine midede tahrişe bağlı belirtiler yapmamıştır.

Denosumab: Osteoklast hücrelerin oluşmasını, fonksiyonunu ve sağkalımını inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur. Postmenopozal osteoporozun tedavisi ve prostat kanseri olgularında uygulanan androjen hormon ablasyonuna bağlı kemik kaybının tedavisinde kullanılır. Preparatı çok uzun etkilidir. Altı ayda bir ciltaltına 60 mg injekte edilir.

Sodyum fluorür: Osteoblast sayısını artırarak aksiyel iskelete ait kemiklerde (omurlar, pelvis ve kafatası gibi) **trabeküler kemik oluşumunu stimüle eder,** rezorpsiyona dokunmayan tek ilaçtır. Halen deneysel ilaçtır Yararlı etkisi tedavinin ilk yıllarında daha az belirgindir; buna bakarak terapötik etkisinin gecikmeli olduğu bildirilmiştir. Ancak sodyum fluorürle oluşumu artırılan kemiğin normal sağlamlıkta olup olmadığı tartışmalıdır. Sodyum fluorür, bir zamanlar Paget hastalığının tedavisinde kullanılmıştır; fakat daha etkin ilaçların çıkmasıyla bu indikasyonda önemini kaybetmiştir; fakat kullanılmaz; fakat bu indikasyonlarda kullanılmaz. **Otoskleroz ve osteogenesis imperfecta** olgularında, osteojenezi hızlandırmak amacıyla kullanılır; fakat terapötik etkinliği tartışmalıdır. Ayrıca senil ve postmenopozal osteoporoz profilaksisinde ve tedavisinde denenmiş ve kısıtlı bir yararının olabileceği ileri sürülmüştür. **Osteoporozlularda** kemik kitlesini artırır; fakat vertebral kırıkların insidensini azaltmaz; bunun sodyum florür etkisi altında oluşan kemiğin sağlamlığının subnormal olmasından ileri geldiği sanılmaktadır. Osteojenezi hızlandırmasının, diğer bir deyişle yeni kemik dokusu oluşumunu artırmasının mekanizması belli değildir.

Yukarıda belirtilen indikasyonlarda günde 40–75 mg (ortalama 60 mg) dozunda ağızdan uygulanması tavsiye edilmiştir. Ancak sodyum fluorürün artık onaylanmış tek endikasyonu aşağıda açıklanan diş çürüğü profilaksisidir. Sodyum fluorürün 2.2 mg'ı 1 mg fluor'a eşdeğerdir. Yukarıda belirtilen dozlarda uygulandığında en sık görülen yan tesirleri osteofit oluşması, ligamentlerin kalsifikasyonu, bulantı ve kusma, sinovit ve romatizmal (ağrılı) durum olmuştur. Bulantı ve kusma, ilacı günlük dozu üçe bölerek yemek sırasında vermek suretiyle azaltılabilir. Bu yan tesirler, sodyum fluorürü sözkonusu dozda alanların 1/3'ünde, hatta yaklaşık yarısında ortaya çıkabilir. Bazı araştırmalar kalça kırığı insidensini artırdığını göstermişse de diğerlerinde artma bulunmamıştır.

Sodyum fluorür **bebek ve çocuklarda diş çürüklerini önlemek (anti-kariyojenik etki)** için onlara ve gebe kadınlara kronik olarak verilebilir. Bu uygulamaya o bölgede içme suyunun fluorür konsantrasyonu 0.7 ppm'nin (parts per million) (litrede 700 mikrograma eşdeğer) altında ise gerek vardır; Türkiye'nin pek çok yerinde gereklidir. Doz 2 yaşın altındaki bebeklerde günde 0.25 mg, 2–3 yaşındakilerde 0.5 mg ve 3 yaşın üstündeki çocuklarda 1 mg'dir. 0.25 mg'lık tabletler halinde pazarlanmıştır. Tabletleri, sistemik etkisine ilave olarak kısa süre de olsa dişlere lokal etki yapabilmesi için **çiğnendikten sonra yutulur.** Uygulamaya 14 yaşa kadar devam edilir. Bu yaşa kadar kalıcı dişlerin oluşumu tamamlandığından, ondan sonra sistemik uygulamaya gerek yoktur; fluorlu diş macunu şeklinde lokal uygulama yapılır. Sodyum fluorürün dişlerde hidroksiapatit kristallerinin stabilizasyonuna neden olduğu, X– ışını kristalografisi yöntemi ile gösterilmiştir; fluorürün dişin çürüğe direncini artırması bu olaya bağlı olabilir. Bazı ülkelerde içme suyunda fluorür oranı düşük bölgelerde, içme suyu optimum konsantrasyonda (0.7–1.2 ppm) fluorür içerecek şekilde fluorlanarak, fluorür alımı normal duruma getirilir; bu maddenin ilaç olarak alınmasına gerek kalmaz. Kalıcı dişlerin çıktığı andan itibaren başlanarak diş macunları içinde fluorür'ün lokal uygulanması da diş çürüklerini azaltabilir. Daha geç başlayan uygulamanın antikariyojenik etkinliği tartışmalıdır.

Uzun süre yüksek konsantrasyonda fluorür alımı (örneğin içme suyundaki fluorür konsantrasyonunun 1.2 ppm'nin üstünde olması durumunda olduğu gibi), **fluorozis** adı verilen **kronik fluorür zehirlenmesine** neden olabilir. Başlıca belirtileri çocuklarda diş minesinde lekelenme, erişkinlerde osteomalasi ve osteosklerozdur.

Fluorürler yüksek dozda alındıklarında akut zehirlenme yaparlar. İnsanda sodyum fluorür'ün letal dozunun yaklaşık 5 g olduğu bildirilmiştir. Fluorür iyonunun toksik etkisi vücutta Ca^{2+}'u çöktürmesine ve bazı enzimleri aktive etmesine ve diğer bazılarını inhibe etmesine bağlıdır. Zehirlenmenin başlıca belirtileri, SSS ektitasyonuna ve onu izleyen depresyona bağlı olanlardır. Ölüm, solunum felci veya dolaşım şoku sonucu olur.

Plikamisin (Mitramisin): Bir Streptomyces türünden elde edilen sitotoksik bir madde olan mitramisin kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Yukarıdaki ilaçlara yanıt vermeyen Paget olgularında haftada bir i.v. injeksiyonla uygulanmak suretiyle kullanılabilir.

Galyum nitrat: Tümörle ilişkili kemik hastalığı sırasında gelişen hiperkalemiye karşı kullanılır; etkisi çabuk başlar.

VI. Kalsiyum Bileşikleri

D vitamini yetersizliğine bağlı osteomalasi ve raşitizmde, çeşitli nedenlere bağlı osteoporoz olgularında ve renal osteodistrofide kalsiyum alımını artırmak için, diyetle alına-

na **eklenti** ("suplement") olarak, ağızdan kalsiyum tuzları ilaç şeklinde kullanılırlar **(kalsiyum eklenmesi/suplemantasyonu).** Aynı şekilde kalsiyum eklenmesi amacıyla gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılabilirler.

Ağızdan alınan kalsiyum miktarının normal durumda 300 mg kadarı ince barsaktan aktif transport ve kolaylaştırılmış difüzyonla absorbe edilir. Günlük eliminasyon, her biri ile 150 mg olmak üzere safra ve böbrekten itrah suretiyle olur. Böbrekten günde ortalama 9 g elementel kalsiyum eşdeğeri kalsiyum tuzu filtrasyona uğrar ve bunun yaklaşık %98'i tübüllerde reabsorbe edilir. Reabsorpsiyon, kalseminin durumuna göre esas olarak paratiroid hormonu tarafından düzenlenir. Emziren kadınlarda süte önemli derecede itrah edilir.

İntravenöz yoldan verilebilen kalsiyum tuzlarının (kalsiyum glukonat gibi) solüsyonları **aşağıdaki özel indikasyonlarda** da kullanılabilirler: (i) yenidoğanda, çocuklarda ve erişkinlerde acil olarak düzeltilmesi gereken, tetani yapacak derecede ağır hipokalsemi durumları, (ii) kardiyak resüsitasyon, (iii) kardiyopülmoner baypas sırasında hemodilüsyona ve sitrata bağlı hipokalseminin düzeltilmesi (bir tam kan ünitesi veya "şisesi" için 1 g kalsiyum glukonat hesabıyla), (iv) verapamil zehirlenmesi veya verapamile bağlı hipotansiyonun tedavisi için ve ayrıca, supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılan verapamile yardımcı olarak, (v) hiperkaleminin acil tedavisi, (vi) gastrinoma, β–hücreli pankreas tümörü ve tiroid medüller karsinomu tanısında kullanılan baskılama (supresyon) testi için ve (vii) nadir görülen bir durum olan latrodektizmin ("black widow spider" sokmasının) tedavisi için. Ayrıca, süksinikolin kullanılarak yapılan ameliyatlarda bu ilaca bağlı hiperkalemiyi ve postoperatif myaljiyi önlemek için % 10'luk kalsiyum glukonat solüsyonundan 10 ml i.v. kullanılabilir.

Kalsiyum tuzlarının **en yaygın kullanılış yeri** postmenopozal kadınlarda, **osteoporoz profilaksi ve tedavisidir.** Bunun için; ağızdan verilmek suretiyle günde 1000 mg kalsiyum eşdeğeri kalsiyum tuzu tavsiye edilir; bu, besin içinde alman ortalama yaklaşık 500–600 mg kalsiyum ile birlikte günde 1500–1600 mg kalsiyum alınması demektir. Bu indikasyonda genellikle günde **ağızdan 400–800 ünite D vitamini ile birlikte** verilirler.

Ağızdan kullanılan kalsiyum müstahzarları kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat (dibazik veya tribazik), kalsiyum laktat, kalsiyum glukonolaktat, kalsiyum glukonat ve kalsiyum glubionattan birini veya birkaçını içerirler; bazı müstahzarlar D vitamini ile kombine edilmişlerdir. **İnjeksiyonluk** müstahzarlar kalsiyum glukonat, kalsiyum gluseptat (glukoheptonat) veya kalsiyum glubionat solüsyonu içerirler. Kalsiyum tuzları olağan dozlarda uzun süre uygulanırlarsa hiperkalsemiye neden olabilirler.

Hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve kalsiyum nefrolitiyazisinde ve Zollinger–Ellison sendromu ve benzeri aşırı gastrik asid salgılanması durumlarında kontrindikedirler. Dijital glikozidleri ile tedavi altındaki hastalarda i.v. kullanılmamalıdırlar (bkz. 42. Konu); oral yoldan uygulamaları kalsemiyi izlemek koşuluyla mümkündür.

Kalsiyum karbonat: Yüzde 40 oranında elementel kalsiyum içerir. Midede hidroklorik asid tarafından suda çözünür hale getirilir; bu sırada karbondioksid oluşur. Aklorhidri varsa, suda çözünür hale gelemiyeceğinden absorbe edilmez. Erişkinlerde mutad dozu günde 3 kez 0.5–1.25 g'dır; yemek esnasında alınır. 1.25 g'ı, 500 mg veya 12.6 mmol elementel kalsiyuma eşdeğerdir. Yemekler üzerine tuz gibi serpmek suretiyle kullanmak da mümkündür. Sık görülen bir yan tesiri kabızlıktır.

Kalsiyum laktat: Yüzde 13 oranında elementel kalsiyum içerir. 1 g'ı 130 mg veya 3.0 mmol elementel kalsiyuma eşdeğerdir. Kalsiyum eklenmesi (suplemantasyonu) için günde 3 kez (yemeklerde) 1–1.5 g dozunda alınır. Çocuklarda günlük dozu 50 mg/kg'dır.

Kalsiyum glukonat ve kalsiyum gluseptat: İlki %10'luk ve ikincisi %22'lik injeksiyonluk solüsyon (ampul) şeklinde kullanılır. Kuru madde halindeki kalsiyum glukonat % 8.9 oranında ve kalsiyum gluseptat % 8.3 oranında elementel kalsiyum içerir. Başka bir hesapla 1 g'ı veya %10'luk solüsyonunun 10 ml'si 89 mg veya 2.25 mmol elementel kalsiyuma eşdeğerdir. Hipokalsemide dozları 5–20 ml'dir, i.v. olarak yavaş injekte edilirler. İnjeksiyon sırasında geçici olarak vücutta yaygın iğne batması duygusu uyandırabilirler. İnjeksiyon yerinde steril abse yapabileceği için i.m. injeksiyonu tavsiye edilmez. Kalsiyum glukonat ağızdan da kullanılır.

Kalsiyum glubionat: Kuru madde halinde yüzde 9 oranında elementel kalsiyum içerir. Yüzde 10'luk injeksiyonluk solüsyon şeklinde hazırlanır. Ağır hipokalsemi durumlarında erişkinlere başlangıçta 20 ml yavaş olarak i.v. injekte edilir; daha sonra 30–40 ml'lik solüsyonu 0.5–1 litre izotonik sodyum klorür veya dekstroz solüsyonuna karıştırılarak, i.v. infüzyonla 3–12 saat sürecek şekilde uygulanır.

Kalsiyum Metabolizması Bozukluklarında Kullanılan İlaçların Klinik Farmakolojisi

Bu konuda değinilen ilaçların uygulamalı farmakolojisi, önemli kalsiyum metabolizması bozuklukları ve onların patojenezi esas alınarak aşağıda özet olarak belirtilmiştir.

Hiperkalsemi: D hipervitaminozu, hiperparatiroidizm, tümörle ilişkili osteolitik kemik hastalığı (bkz. s. x1294), sarkoidozis ve benzeri granülomatöz hastalıklar, hipertiroidizm, günümüzde pek görülmeyen süt–alkali sendromu ve bazen de immobilizasyona bağlı akut osteoporoz sırasında ortaya çıkar. Tehlikeli boyutlara ulaşan ve acil tedavi gerektiren hiperkalsemi, özellikle maliny tümör olgularında tümörle ilişkili osteolitik kemik hastalığı bağlamında görülür. Hiperkalsemi olgularında, eğer kalsemi 12 mg/dl'nin üstündeyse tedavi gerekir, eğer 15 mg/dl'nin üstündeyse, hiperkalsemi krizini önlemek için, acil ve yoğun tedavi yapılmalıdır. Tedavi sırasında kalsemi izlenilmelidir. Hiperkalseminin **başlıca semptomları** uyuşukluk, letarji, EKG bozuklukları ve aritmiler, hipostenüri, nefrokalsinozis, böbrek yetmezliği, kusma, iştahsızlık, konstipasyon ve özgül olmayan psikiyatrik bozukluklardır.

Hiperkalsemi tedavisinde kullanılan ilaçların kalsemiyi düşürmeleri ile ilgili temel **mekanizmalar** ve bunlara ait ilaç örnekleri aşağıda belirtilmiştir: (i) Böbrekten kalsiyum itrahının artırılması (furosemid, izotonik sodyum klorür veya dekstroz solüsyonu ve disodyum EDTA). (ii) Kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu (kalsitonin, plikamisin, bifosfonatlar, fosfatlar ve yüksek dozda glukokortikoidler). (iii) Kalsiyumun kemiğe (bazen kaçınılmaz olarak yumuşak dokuya da) çökmesinin hızlandırılması (inorganik fosfatlar), (iv)Kalsiyumun mide–barsak kanalından absorpsiyonunun azaltılması (fosfatlar ve glukortikoidler).

Hiperkalseminin tedavisi için diyetle kalsiyum alımı kısıtlanır ve duruma göre aşağıdaki yöntemlere başvurulur:

(i) Furosemid + sıvı tedavisi: Furosemid güçlü diüretik ve natriüretik etkisi (bkz. 48. Konu) yanında, Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmında Ca^{2+} reabsorpsiyonunu azaltarak, Ca^{2+} itrahını artırır. Hiperkalseminin acil tedavisi için kullanılır ve kan Ca^{2+} düzeyini kısa zamanda düşürür. Bu kullanılış yerinde diüretik ve natriüretik etkisi birer yan tesir sayılır; bunların sonucu meydana gelebilecek dehidratasyon ve elektrolit kaybı önlenilmelidir. Dehidratasyon (ekstraselüler sıvı hacminin büzülmesi) proksimal tübüllerden Ca^{2+} reabsorpsiyonunu artırır ve furosemidin terapötik etkinliğini azaltır; bu da dehidratasyonun sözkonusu durumda özel bir sakıncasını teşkil eder. Furosemid hiperkalsemi tedavisi için % 0.9'luk (izotonik) sodyum klorür solüsyonu içine katılarak i.v. infüzyonla, zorlu diürez (bkz. 14. Konu) uygulamasında olduğu gibi verilir. Ağır hiperkalsemide 1–2 saatte bir erişkinlere 80–100 mg, çocuklara 4 saatte bir 25–50 mg verilir. İnfüzyon hızı ototoksisitesini önlemek için 4 mg/dak hızını geçmemelidir; birlikte verilen izotonik sodyum klorür solüsyonu dehidratasyonu ve elektrolit denge bozukluğunu önler.

(ii) Tümörle ilişkili kemik hastalığında gelişen hiperkalsemide, tümöral hastalığın ve hiperkalseminin kendisinin sıklıkla neden olduğu **dehidratasyonun** böbrek proksimal tübüllerinden kalsiyum reabsorpsiyonunu artırmış olması nedeniyle akut tedavide ilk 24–48 saat zarfında 2–4 litre kadar **izotonik salin infüzyonu** yapılarak dehidratasyonun düzeltilmesi gerekir. Aşırı hidratasyon oluşmamasına dikkat edilmelidir.

(iii) Bifosfonatlar kalsemiyi düşürme bakımından çok etkili ilaçlardır. Tümörle ilişkili kemik hastalığına, özellikle mültipl myelom'a ve meme kanserine bağlı hiperkalsemi gibi kemik rezorpsiyonunun artmasına bağlı durumlarda tercih edilirler. Ancak i.v. verilişten sonra etkilerinin belirginleşmesi 2–3 günlük bir gecikme ile olur ve 3–5 günde normokalsemi sağlanabilir. Tümörle ilişkili olmayan, bu arada hiperparatiroidizme bağlı olgularda etkinlikleri düşüktür. Hiperkalsemi tedavisi için tavsiye edilen ve en fazla denenmiş bifosfonatlar klodronat ve pamidronattır. Klodronat günde 300 mg dozunda i.v. infüzyonla 5 gün süre ile uygulanır. Bir gün süre ile 600 mg veya daha yukarı dozda tek bir infüzyonu da etkilidir. Pamidronat, hiperkalseminin derecesine göre 60–90 mg dozunda tek bir i.v. infüzyon yapılarak uygulanır. Kalsemi tekrar yükselirse uygulama tekrar edilir. İbandronik asid, kalseminin düzeyine göre 2-4 mg i.v. infüzyonla uygulanır. Akut bifosfonat tedavisinden sonra nüksleri önlemek için i.v. uygulama periyodik olarak tekrarlanır veya kronik oral uygulama yapılır.

(iv) Glukokortikoidler: Malign tümörlere, D vitamini zehirlenmesine (hipervitaminozuna), sarkoidozise ve adrenokortikal yetmezliğe bağlı hiperkalseminin tedavisi için yüksek dozda glukokortikoidler kullanılabilirler (örneğin kısıtlı bir süre günde 30–50 mg prednizolon veya eşdeğeri). Glukokortikoidler, D vitamininin barsaktaki etkisini antagonize ederek barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu azaltırlar; malign tümörlere bağlı hiperkalsemilerde indirekt etkileriyle kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu azaltırlar. Kalseminin istenilen düzeye inmesi birkaç günden önce olmaz. Hiperparatiroidizmdeki hiperkalsemide yararlı değildirler.

(v) Kalsitonin: Kemik rezorpsiyonunda artmanın eşlik ettiği hiperkalsemilerde etkilidir.

(vi) Disodyum hidrojen fosfat ve potasyum dihidrojen fosfat karışımı : İlkinden 11.5 g ve ikincisinden 2.6 g bir litre suda çözülerek hazırlanan steril solüsyon günde 1–3 litre i.v. uygulanır. Kalsiyumun dokularda çökmesini hızlandırarak, barsaktan absorpsiyonunu azaltarak ve uzun sürede D vitamininin kalsitriola dönüşümünü azaltarak hipokalsemiyi düzeltir. Hipofosfateminin eşlik ettiği olgularda acil tedavi için kullanılır. Hiperkalsemi yanında hiperfosfatemi de varsa kullanılmaz. Acil olan durumlarda adıgeçen fosfatlar ağızdan verilir.

(vii) Sinekalset ve parikalsitol: Sinekalset, son dönem böbrek hastalığı bulunan ve diğer ilaçlara yanıt vermeyen diyaliz hastalarında, paratiroidektomi için uygun görülmeyen primer hiperparatiroidizm hastalarında ve parotiroid karsinomunda gelişen hiperkalseminin tedavisinde kullanılır. Parikalsitol, sentetik D vitamini analoğudur ve kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili ikincil paratioridizmin tedavisi için onaylanmıştır.

(vii) Disodyum EDTA: Kalsiyumla şelasyon yapar ve onun itrahını hızlandırır. Dozu 15–50 mg/kg hesabıyla saptanır ve 500 ml izotonik glukoz veya sodyum klorür solüsyonu içinde çözülerek i.v. uygulanır. Yan tesir olarak hipokalsemi ve buna bağlı olarak tetani ve konvülsiyon oluşturabilir; bu yan tesirleri nedeniyle daha güvenilir alternatiflere yanıt vermeyen olgularda acil tedavi için kullanılır.

Böbrek yetmezliği bulunan olgularda acil tedavi için **hemodiyalize** başvurulur.

Hipokalsemi: Kalsiyum dengesinin negatifleştiği çeşitli durumlarda görülür. Tedavi yaklaşımı, hipokalsemiye hiperfosfateminin veya hipofosfateminin eşlik ettiği durumlarda farklı olduğu için, önce birlikte bu durumlardan hangisinin bulunduğu saptanmalıdır. **Hiperfosfateminin eşlik ettiği hipokalsemi,** primer hipoparatirodizm, psödohipoparatirodizm ve son–dönem böbrek yetmezliği olgularında ve kemoterapi uygulanan lenfoma ve lösemi olgularında (çekirdek yıkımının artması sonucu) görülür. **Hipofosfateminin eşlik ettiği hipokalsemi** ise D vitamini eksikliğine bağlı (alımın azaldığı veya yıkımın arttığı) durumlarda görülür. Kronik hipokalsemi durumlarında, zamanla sekonder hiperparatiroidizm gelişmesi nedeniyle kalsemideki azalma kompanse edilmiş olabilir.

Hipokalsemi tedavisi altta yatan patolojik bozukluk esas alınarak aşağıdaki esaslara göre yapılır: (i) Ağır, semptomatik derecede hipokalsemi varsa, % 10'luk kalsiyum glukonat solüsyonu ve benzeri injeksiyonluk kalsiyum preparatları injekte edilerek kalsemi acil olarak düzeltilir. (ii) D vitamini preparatı ile idame tedavisine geçilir. (iii) Primer hipoparatirodizm ve son-dönem böbrek yetmezliğinde kalsitriol ve benzerleri, dihidrotaşisterol veya yüksek dozda klasik D vitaminleri ile idame tedavisi uygulanır. Hiperfosfateminin eşlik ettiği olgularda fosfat bağlayıcı aluminyum veya kalsiyum bileşikleri (aluminyum hidroksid veya kalsiyum asetat gibi) ya da sevelamer (ağızdan günde 3 kez 800-1600 mg) ağızdan verilerek barsaktan fosfat girişi azaltılmalıdır.

Osteomalasi ve raşitizm: Osteomalasi kemiğin organik matriksinin yani osteoid dokunun normal derecede mineralize (kalsifiye) olamaması durumudur. Raşitizm ise çocuklarda kemiklerin epifizindeki büyüme plaklarının olgunlaşamaması ve normal derecede mineralize olamaması halidir. Daha önce belirtildiği gibi, başta D vitamini eksikliği olmak üzere, D vitaminine-dirençli raşitizm (familyal hipofosfatemik raşitizm gibi) zemini ve yağ absorpsiyonunda (buna bağlı olarak D vitamini absorpsiyonunda) bozulmanın eşlik ettiği gastrointestinal veya hepatobilyer hastalıklar gibi durumlar **bebek ve çocuklarda raşitizme ve erişkinlerde osteomalasiye** neden olur. Şurası vurgulanmalıdır ki, başta gelen nedeni oluşturan **D vitamini eksikliği** ya alımın azalması halinde olduğu gibi gerçek bir eksiklik şeklindedir veya güneş ışığına maruz kalmanın azaldığı durumlarda ve kronik böbrek yetmezliği olgularında olduğu gibi biyosentezin azalması şeklindedir, ya da enzim indükliyen ilaçlarla kronik tedavi altındaki hastalarda olduğu gibi D vitamini yıkımının artması şeklindedir. Osteomalasi ve raşitizmin **ortak özelliği** kemiklerde kalsifikasyonun bozulması ve normal kemik dokusu yerine kalsifiye olmamış osteoid dokunun veya kıkırdak dokusunun gelişmesidir. Osteomalaside sırt ve bel ağrıları ile kas zayıflığı (yumuşak kalmış omurların basılmasına ve bunun sonucu spinal sinir köklerinin kompresyonuna bağlı), kifoz ve bacak kemiklerinin eğrilmesi, yaygın kemik ağrıları ve uzun kemiklerin kolay kırılması sık görülen belirtilerdir. Raşitik çocuklarda büyüme geriliği, iskelet deformiteleri ve kas zayıflığı görülür.

Her iki durumda da D vitamini ile tedavi yapılır. D vitamini alımının azaldığı veya yıkımın arttığı durumlarda D vitamini günlük fizyolojik gereksinim miktarının biraz üstündeki küçük sayılan (fizyolojik) dozlarda kullanılır. D vitaminine-dirençli raşitizmde veya absorpsiyon bozukluklarına ve hepatobiliyer hastalıklara bağlı olgularda ve böbrek yetmezliğinde ise yüksek dozda D vitamini kullanılarak tedavi yapılır.

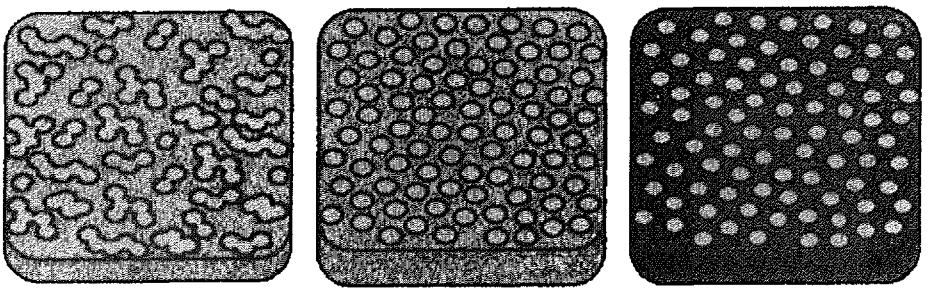
Osteoporoz: Kemiğin kitlesinin ve kalsiyum içeriğinin azalması ve kemiğin mikroarşitektürünün bozulması ile nitelenen, bunun sonucu kemik frajilitesinin ve kırık olasılığının artmasına yol açan jeneralize bir kemik hastalığıdır. Kemik kaybı, kemik oluşumuna göre artmıştır; yukarıda belirtilen özellikleri nedeniyle kemiklerin mekanik direnci minimal bir travmayla kırılacak veya baskı (kompresyon) altında deforme olacak kadar zayıflamıştır. Benzer bir durum olan osteomalaside kemiğin kitlesi, mikroarşitektürü ve yıkımı bozulmaksızın, sadece mineralizasyonu azaldığı halde osteoporozda bütün bu parametreler bozulmuştur (Şekil 80.3).

Normal ömür boyunca erkekler maksimum (doruk) kemik kitlesinin ortalama % 20–30'unu, kadınlar ise yaklaşık % 30–40'ını kaybederler. Kemik kaybı, 40–50 yaşlar arasında belirginleşmeye başlar ve kadınlarda menopozla birlikte fazla hızlanır. Osteoporozda bozukluk daha belirgindir. Kadınlarda ömür boyu trabeküler kemik kaybı yaklaşık % 50 ve kortikal kemik kaybı % 30 kadardır.

Kortikosteroid (glukokortikoid) ile ağızdan veya injeksiyonla uzun süre (3 ay veya daha fazla) ve yüksek dozla (günde 7.5 mg prednizolon veya eşdeğeri ya da daha fazla) tedavi sırasında belirgin osteoporoz oluşma riski fazladır. Süre ve doz, dolayısıyla **kümülatif ilaç dozu** arttıkça osteoporoz insidensi ve osteoporozun ağırlığı artar. 65 yaş üstündekilerde risk fazlalaşır. İnhalasyonla yüksek dozda, kortikosteroid uygulanması da kronik astma tedavisinde olduğu gibi, risk yaratır. Kemikten kalsiyum kaybı kronik tedavinin ilk 6-12 ayı içinde en fazla olduğundan profilaktik ilaç uygulanmasına (bifosfonatlar ve kalsitriol gibi) erken başlanılmalıdır.

Osteoporozun **tanı kriteri,** hastanın kemik mineral dansitesinin, erkekte genç erişkindeki, kadınlarda menopoz başlamadan önceki normal ortalama değerine göre **2.5 standard sapma** (SS)'den daha fazla azalmış olmasıdır. Kırık meydana gelmiş olgularda **ağır osteoporoz**'dan ve dansite azalmasının osteoporoz sınırının altında (1 SS ile 2.5 SS arasında) olduğu durumlarda **"kemik kitlesi azlığı" (osteopeni)**'den söz edilir. Kemik mineral dansitesinin ölçümü tek foton absorpsiyonu (SPA), dual foton absorpsiyonu (DPA), kantitatif bilgisayarlı tomografi ve dual X-ışını absorpsiyonu (DEXA) yöntemleri ile yapılır.

En sık görülen şekli **involüsyonel osteoporoz**dur; bu, kadınlarda **postmenopozal osteoporoz** ve kadın ve erkeklerde **senil osteoporoz** şeklinde olur. Postmenopozal osteoporoz özellikle trabeküler kemik içeriği fazla olan kemiklerde (vertebralar, distal radius, kostalar, pelvis kemikleri gibi) belirginleşir; trabeküler kemik dokusu, kortikal kemik dokusundan farklı olarak estrojenlere fazla duyarlıdır. Bilateral ooforektomi sonucu meydana gelen hipogonadizm, uzun süren glukokortikoid tedavisi, uzun süre yatakta kalma, neoplazmalar, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği, hipertiroidizm, Cushing sendromu, ağır C vitamini yetersizliği, uzun süren feza yolculuğu ve osteogenesis imperfecta da **genel osteoporoza** neden olur. **Gençlerde** görülen osteoporozun, başta gelen nedeni, uzun süreli glukokortikoid tedavisidir. Ortopedik bozukluklar nedeniyle uzun süre immobilize edilen bölgelerdeki kemiklerde **lokal osteoporoz** gelişir. Kalsiyum, fosfat, D ve C vitaminleri ve proteinden fakir diyetle beslenme ostoporoz eğilimini artırır. Glukokortikoidlerden başka aşağıdaki ilaçların veya maddelerin uzun süre kullanılması da osteoporoz riskini artırır; alkol, sigara, tiroid hormonları, fenitoin ve benzeri antikonvülsan ilaçlar, antineoplastik ilaçlar, heparin ve kafein.



Osteoporoz Osteomalasi Normal Kemik

Şekil 80.3. Osteoporozun ve osteomalasinin kemik mineral dansitesine ve mikroarşitektürüne bakımından kendi aralarında karşılaştırılması ve normal kemik dokusunun görünüşü (zemin koyuluğu veya açık tonlu oluşu mineralizasyon durumunu gösterir).

Postmenopozal osteoporoz ve erkeklerde 70 yaştan sonra belirginleşen ve kadınlarda postmenopozal olana eklenen **senil osteoporoz,** 50 yaşın üstündeki nüfus kesiminde, hipertansiyon ve aterosklerotik bozukluklar gibi, **en yaygın görülen patolojik bozukluklar arasında**dır; fakat bunlar üzerinde çeşitli nedenlerle hekimler fazla durmazlar. A.B.D.'de postmenopozal osteoporozun, 50 yaşın üzerindeki kadınların % 35–40'mda görüldüğü, olgu sayısının yaklaşık 25 milyon olduğu ve yılda 1.5 milyondan fazla kemik kırılması olayının osteoporozla ilişkili olduğu, kırık olgularının 200.000 kadarının kalça kırığı olduğu ve bu kırığa bağlı komplikasyonlardan ölümün (altı ay içindeki mortalite yaklaşık % 30) adı geçen ülkede başta gelen ölüm nedenleri arasında 12. sırada yer aldığı bildirilmiştir. Bu ülkede osteoporoza bağlı kırıkların yol açtığı ekonomik zararın 18 milyar dolara yaklaştığı kestirilmiştir. Postmenopozal osteoporoz vertebralarda kompresyon kırıklarına (buna bağlı ağrı, kifoz ve boy kısalmasına), kalça kırıklarına ve Colles tipi kırığa (distal radius kırığına) sık bir şekilde yol açar. Bu tür osteoporoz olgularında yıllık kalsiyum kaybının kemikteki mineralin % 1–2'si kadar olduğu kestirilmiştir. Postmenopozal osteoporoz kuzey Avrupa ırklarında görece fazla, siyah ırkta ise seyrek görülür. Ufak yapılı olanlarda, iri yapılı olanlara göre daha sık görülür.

Osteoporoz profilaksisi ve tedavisi, kemik kaybının inhibe edilmesi ile daha fazla kemik kaybının önlenilmesi esasına dayanır. Bununla birlikte kemik oluşumunun artırılmasına da çalışılır Estrojenler ve bifosfonatlarla yapılan profilaksi ve tedavi esas olarak birinci amacı sağlar; ayrıca kemik oluşumu ve kemik kitlesinde hafif bir artma da yapabilirler.

Başlıca profilaksi ve tedavi yöntemleri şunlardır: (i) **Günlük kalsiyum alımının** (elementel kalsiyum eşdeğeri olarak) 1.5 gramın üstünde tutulması: Bu sınırı tutturabilmek için günde diyetle alman ortalama 500–600 mg kalsiyuma ek olarak 1 g elementel kalsiyum eşdeğeri kalsiyum bileşiği alınması gerekir. Bu tavsiyenin genellikle uygulanmasına karşın, postmenopozal kadınlarda yapılan uzun süreli incelemeler ilave kalsiyum alınmasının osteoporoz gelişimini her zaman yavaşlatmadığını göstermiştir. Görece ucuz bir uygulamadır. Hafif osteoporoz olgularında, ilerlemiş olgulardakinden daha yararlı olur. Kalsiyum tuzlarının kemik rezorpsiyonunu inhibe edici etkisi zayıftır ve indirekt bir etkiye bağlıdır. Şöyle ki negatif feedback mekanizma ile paratiroid hormon salgısını azaltarak indirekt antirezorptif etki yaparlar. Yüzyirmi postmenopozal kadında yapılan 2 yıl süreli ve plasebo kontrollu bir incelemede (Reid ve diğ., 1993), günde 1000 mg kalsiyum verilmesinin, aksiyel ve apendiküler kemiklerden kalsiyum kaybını anlamlı derecede yavaşlattığı bulunmuştur. (ii) **Bifosfonatlar:** Bunların osteoporozun tedavi ve profilaksisinde kullanılmasına ayrıntılı olarak s. 1140'ta değinilmiştir. (iii) Kadınlarda küçük dozda **oral estrojenlerle replasman tedavisi** yapılması (optimal günlük doz 0.625 mikrogram konjüge estrojen veya 5–10 mikrogram etinil estradiol veya 1 mg estradiol valerat): Estrojenler genellikle bir projestinle kombine kullanılır. Uzun süre tek başına estrojen uygulanması, doza bağımlı bir oranda endometriyum kanseri olasılığını artırır; bir projestin ile kombine kullanılması, bu olasılığı ortadan kaldırır. Histerektomi ile birlikte overektomi yapılan kadınların osteoporoza karşı korunmasında estrojenler tek başına verilir. Yukarıda belirtilen günlük estrojen dozu, uzun sürede (meme kanseri riskindeki hafif bir artma hariç) güvenli gözükmektedir (bkz. 82. Konu). Estradiol ve türevleri yerine **selektif estrojen modülatörü (SERM)** tipi bir ilaç olan **raloksifen** (günde ağızdan 60 mg) kullanılabilir. Raloksifen osteoporozla ilişkili kemik kırıklarına karşı birincil önleme amacıyla tavsiye edilmez. (iv) D vitamini eksikliği dışında, **ilave D vitamini alınmasının** involüsyonel osteoporozu önleme yönünden etkisi tartışmalıdır. Ancak kalsitriol'un osteoporoza bağlı kırıkları azalttığı, gösterilmiştir. Osteoporoz profilaksisinde **kalsiyumla birlikte günde 2 kez 0.25 mikrogram kalsitriol veya günde 400–800 İÜ D vitamini** verilmesi tavsiye edilir. (v) **Kalsitonin:** İlerlemiş osteoporozun tedavisinde de etkili, fakat pahalı olan bir ilaçtır. Osteoporozda kullanışına s. x1285'te değinilmiştir. (vi) **Teriparatid** (bkz. s. 1130X). (vii) **Anabolik steroidler:** Osteoporozu önliyebilirler; fakat bu amaçla kullanılışta yarar/zarar organları tartışmalıdır.

Tümörle ilişkili kemik hastalığı: Tümör dokusunun kemiğe yayılması sonucu lokal olarak veya tümörün kemiğin uzağından kemik rezorpsiyonunu artırıcı faktörler salgılaması sonucu sistemik olarak gelişen osteolitik kemik bozukluğudur. Tümörün salgıladığı **rezorptif faktörlerin başlıcaları, paratiroid hormonu (PTH) ile ilişkili peptidler, TGFα, TNF–α ve β_1, M–CSF** (makrofaj koloni stimüle edici faktör) gibi **sitokinler,** başta İL–1 ve İL–6 olmak üzere bazı **interlökinler ve prostaglandinler**dir. Sistemik (jeneralize) şekli **özellikle akciğer, meme, baş ve boyun, böbrek ve over kanserlerinde ve müllipl myelomda** görülür. Esas olarak tümör hücrelerinin PTH ile

TABLO 80.2 Osteoporoz nedenleri[1]

İdiyopatik
Primer (involüsyonel) osteoporoz
(senil ve postmenopozal)
Juvenil osteoporoz

Endokrin bozukluklar
Aşırı glukokortikoid salgılanması ve ilaç olarak kullanılması
Tirotoksikoz
Hipogonadizm (estrojen ve androjen eksikliği)
Hiperprolaktinemi
Diabetes mellitus
Hiperparatiroidizm

Malign hastalıklar
Multipl myeloma, lösemiler, lenfomalar, mastositozis

İlaçlar
Etanol, heparin, antiepileptik ilaçlar, aşırı A veya D vitamini alımı

İmmobilizasyon
Uzayda yerçekimi azalması (mikrogravite) dahil

Diğer durumlar
Sigara tiryakiliği, alkolizm
Genetik kolajen sentezi bozuklukları
(osteogenesis imperfecta, homosistinüri aromataz eksikliği vb.)
Primer bilyer siroz, protein-kalori malnütrisyonu, C vitamini eksikliği

1. Aurbach ve diğ. (1992)'den alınmıştır.

ilişkili peptid salgılamasına bağlı ve hiperkalseminin eşlik ettiği şekline **malignite ile ilişkili humoral hiperkalsemi** (humoral hypercalcemia of malignancy, **HHM**) denilir. Lokal osteolitik hastalık esas olarak kemik metastaslarına ve mültipl myeloma bağlıdır Hiperkalsemi, kemik rezorpsiyonunun yanında, PTH ile ilişkili peptidler tarafından böbrekte Ca^{2+} reabsorpsiyonunun artırılmasına ve dehidratasyona bağlıdır. Myelomda, kemik oluşumunun (mineralizasyonun) azalması ve 1,25 $(OH)_2$–vitamin D üretiminin artırılması da hiperkalsemiye katkıda bulunur.

Sözkonusu hastalıkta, serum kalsiyum düzeyi yanında kemik oluşumundaki sekonder artmaya bağlı olarak serum alkalin fosfataz düzeyi ve rezorpsiyondaki hızlanmaya bağlı olarak idrarda kalsiyum, hidroksiprolin ve "deoksipiridinolin çapraz–bağlantıları veya çapraz-bağlanmış alanları" adlı metabolitin itrahmda artma vardır.

Kronik tedavisi ağızdan bifosfonat verilerek veya intranazal veya parenteral kalsitonin ile yapılır. Hiperkalseminin akut tedavisine yukarıda değinilmiştir.

Nefrolitiyazis: Kalsiyum metabolizması bozukluklarının, osteoporozdan sonra en sık görülen türü, **kalsiyum taşı hastalığı (kalsiyum nefrolitiyazisi)**dir. Çeşitli şekilleri vardır (Tablo 80.3). Bunun en sık görülen şekli olan **hiperkalsiürik nefrolitiyazis,** esas olarak kalsiyum metabolizması bozukluğuna bağlıdır. Diğer şekilleri esas olarak, idrarda aşırı ürik asid veya oksalat itrahına ya da sitrat veya magnezyum itrahının azalmasına bağlıdır.

Kalsiyum taşı hastalığının ana iki şekli: (i) hiperkalsiürik nefrolitiyazis (yalın kalsiyum nefrolitiyazisi) ve (ii) hiperürikozürinin eşlik ettiği hiperürikozürik kalsiyum nefrolitiyazisidir. Ayrıca daha seyrek hipositratürik, hiperoksalürik ve hipomagnezürik kalsiyum nefrolitiyazisleri vardır.

Kalsiyum nefrolitiyazisi olgularının yaklaşık % 60'ını oluşturan hiperkalsiürik nefrolitiyazis, olguların pek çoğunda idiyopatiktir. Az sayıda olguda sekonderdir (kemiklerde rezorpsiyonun artmasına yol açan hiperparatiroidizm, aşırı D vitamini alımı, glukokortikoid ilaçlarla uzun süreli tedavi, vücutta kortizol, tiroid ve büyüme hormonlarının aşırı salgılanması durumlarında olduğu gibi); buna **sekonder hiperkalsiüri** adı verilir. Hiperkalsiüri'nin **absorptif, renal, rezorptif ve diğer nedenlere bağlı tipleri** vardır.

Hiperkalsiürik nefrolitiyaziste taşların yarıya yakın bir kısmı esas olarak sadece kalsiyum oksalattan ve gene yarıya yakın diğer bir kısmı kalsiyum oksalat+hidroksiapatit kombinasyonundan ibarettir; geri kalan az sayıdaki taş hidroksiapatit'ten veya braşit (brushite) ($CaHPO_4.2H_2O$) dan ibarettir.

İdiyopatik hiperkalsiüri aşağıdaki olaylarla ilgili olabilir: (i) Böbreklerde 1,25–$(OH)_2$ D vitaminlerinin aşırı oluşması veya barsaktaki kalsiyum transport mekanizmasının bu hormona duyarlığının yükselmesi sonucu, barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun artması **(absorptif hiperkalsiüri).** (ii) Böbrekten kalsiyum itrahının bilinmeyen bir nedenle aşırı derecede olması **(böbrekten kalsiyum sızması)**: Buna bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizm durumu gelişir ve barsaktan kalsiyum absorpsiyonu da artar. (iii) Böbrekten fosfat itrahının bilinmeyen bir nedenle aşırı derecede olması **(böbrekten fosfat sızması)**: Bu durum, 1,25–$(OH)_2$ D vitamini sentezini artırır ve buna bağlı olarak barsaktan kalsiyum absorpsiyonu artar.

Tedavi için, idiyopatik hiperkalsiürinin **absorptif şeklinde**: (i) Ağızdan kalsiyum alımı azaltılır. (ii) Mide-barsak kanalında kalsiyumu bağlayan ve absorpsiyonunu azaltan **sodyum selüloz fosfat ve sodyum ve potasyum fosfat** tuzları ağızdan verilir ve (iii) Böbrekten kalsiyum itrahını azaltan tiazid diüretiklerle kronik tedavi yapılır (bkz. 52. Konu). Böbrekten kalsiyum "sızması"na bağlı hiperkalsiüride de **tiazidler**le tedavi yapılır. Ancak tiazidler, bir yan tesir olarak hipokalemi yapabilirler. Hipokalemi, olasılıkla intraselüler asidoz yaparak, sitrat itrahını azaltır (hipositratüri yapar). İdrarda sitrat düzeyinin düşmesi kalsiyum tuzlarının çökme eğilimini artırır. Bu nedenle hipokalemi ve

hipositratüriyi önlemek için, tiazidlerle birlikte günde 2 kez 15–20 mmol potasyum sitrat ağızdan verilir. **Böbrekten fosfat sızmasına bağlı olgularda,** ağızdan fosfat tuzları verilerek fosfat dengesi düzeltilmeye çalışılır. **Kalsiyum taşı olgularında,** hangi nedenle olursa olsun, **diyetle kalsiyum alımı azaltılır ve günde 2.5–4 litre su içilmesi** tavsiye edilir. Ağızdan günde 0.4–0.5 g magnezyum hidroksid verilmesi, magnezyumun idrarda kalsiyum taşı oluşması olanağını azaltıp çökmesini azaltması nedeniyle yararlı olabilir. **Hiperürisemi** ve ona bağlı **ürikozüri,** kalsiyum taşı oluşması olanağını artırdığı için bu tür bozukluğu olan olgularda **allopurinol** adlı vücutta ürik asid oluşumunu azaltan bir ilaçla (bkz. 66. Konu) tedavi yapılır. **Sekonder hiperkalsiüriye** bağlı kalsiyum taşı olgularında, primer neden düzeltilir.

Renal osteodistrofi ve hiperfosfatemi tedavisi: Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olgularında, böbrekten fosfat itrahının azalması sonucu meydana gelen **hiperfosfatemi ve ona bağlı hipokalsemi** eşliğinde yavaş olarak gelişen **sekonder hiperparatiroidizm**'dir. Hemodiyaliz uygulamasının yaygınlaştırılması sonucu, KBY hastalarının ömürlerinin uzatılması, renal osteodistrofinin görece sık görülmesine ve giderek artan önemde bir tıbbi sorun oluşturmasına yol açmıştır. Fosfat itrahındaki azalma, hiperfosfatemi ve serum immunoreaktif PTH düzeyi yükselmesi, glomerüler fitrasyon hızı 40 ml/dak'ın altına düştüğünde başlar. Kalsiyum ve fosfat metabolizmasındaki bozukluklar ile paratiroid bezlerindeki sekonder hiperplazi, böbrek yetmezliğinin artmasına paralel olarak **4 dönem halinde ilerleme** gösterir. Son dönemlerde böbreğin $1,25\text{–}(OH)_2\ D_3$ üretme kapasitesi azaldığı için onun plazma düzeyi azalır. $1,25\text{–}(OH)_2\ D_3$ yetersizliği ve buna bağlı olarak barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması, başlangıçtan beri hiperfosfatemiye bağlı olarak gelişen hipokalsemiyi şiddetlendirir ve ayrıca PTH'ye karşı kemik dokusunda direnç geliştirir; bu durum paratiroid hiperplazisini daha da artırır. Böylece **ileri dönemde** hipokalseminin yerini **normokalsemi** ve sonra **hiperkalsemi** alır.

Kemik dokusundaki patalojik bozukluk primer hiperparatiroidizmdekine benzeyen osteitis fibrosa cystica ve düşük–turnoverli ostemalasi şeklindedir; sıklıkla osteoskleroz ve onunla birlikte osteoporoz da ortaya çıkabilir. Osteosklerozun hiperfosfatemiye ve osteoporozun seks hormonlarının etkinliğinin azalmasına ve üreminin yol açtığı metabolik asidoza bağlı olması olasıdır. Hemodiyalize başlanılan hastalarda hiperfosfatemi azalacağından hastalık belirtileri kısmen düzelir.

Renal osteodistrofinin son zamanlarda ortaya konulan ve seyrek görülen bir şekli **aluminyum osteodistrofisi**dir. Oluşturulmasında diyaliz sıvısından gelen veya ağızdan alınan fosfat–bağlayıcı aluminyum bileşiklerinden absorbe edilen aluminyumun kemiklerde çökmesinin rol oynadığı ileri sürülmüşse de nedeni tam olarak belli değildir. Aluminyum çökmesi kendini, kemiklerde boyanabilir (stainable) aluminyumun varlığı ile gösterir. Klasik renal osteodistrofiden **farkı,** ağır hiperparatiroidizm ve osteitis fibrosa cystica belirtilerinin olmaması, immünoreaktif PTH düzeyinin ancak hafif veya orta derecede yükselmesi ve kemikteki bozukluğun osteomalasi ve osteoporoz şeklinde olmasıdır. Aluminyum çökmesi fazlaysa şelatör (desferrioksamin) tedavisi de tavsiye edilir.

Renal osteodistrofinin **profilaksisi ve tedavisi** için şunlar yapılır: (i) Yükselmiş olan serum fosfat düzeyini düşürmek için diyetle **fosfat alımı azaltılır** ve mide–barsak kanalında fosfatı bağlayıp absorpsiyonunu azaltmak için günde 3 kez 30 ml veya daha fazla **aluminyum hidroksid jeli** verilir. Belirtilen günlük doz, kuru aluminyum hidroksid eşdeğeri olarak yaklaşık 3.6 g'dır. Günlük doz iki katına, hatta daha fazlaya çıkarılabilir. Hiperfosfatseminin aşırı derecede olmadığı (serum fosfor düzeyi 7 mg/dl'nin altında olan) durumlarda, fosfat–bağlayıcı olarak **kalsiyum karbonat** (günde 2.5–10g) kullanılabilir. Aynı amaçla **kalsiyum asetat** da kullanılabilir. Kalsiyum karbonatın yapabileceği hiperkalseminin yüksek hiperfosfatemi eşliğinde iskelet-dışı kalsiyum çökmesine (metastatik kalsifikasyona) neden olmasından dolayı serum fosfat düzeyi 7 mg/dl'nin üstünde ise kalsiyum karbonat, fosfat bağlayıcı olarak tavsiye edilmez.

Diğer alternatifler **sevelamer hidroklorür, sevelamer karbonat** ve **lantanum**'dur. Sevelamer tuzları hemodiyaliz veya peritoneal diyalizle tedavi edilen ve düşük fosfat diyetine yanıt vermeyen son dönem böbrek yetmezliği hastalarında serum fosfat düzeyi 1.78 mmol/litre veya daha fazlaysa kullanılır. Hidroklorür tuzu günde üçe bölünmüş dozlar halinde 2.4-12 gram ve karbonat tuzu günde yaklaşık 2.4 gram, serum fosfat düzeyi periyodik olarak izlenmek suretiyle ağızdan uygulanır. Lantanum da aynı indikasyonlarda ve çiğnenebilir tablet şeklinde ağızdan bölünmüş dozlar halinde başlangıçta günde 750 mg ve sonra 1.5-3 g dozunda uygulanır. Lantanum gastrointestinal bozukluk ve hipokalsemi, sevelamer bileşikleri gastrointestinal bozukluk, barsak tıkanması ve delinmesi yapabilir. (ii) Omurların kompresyonuna bağlı ağrı, kemik ağrıları, kaslarda güçsüzlük gibi klinik belirti gösteren olgularda **günde 2 mikrogram alfakalsidol veya kalsitrol** ağızdan verilerek tedavi yapılır; tedavinin yaptığı düzelme hemen ortaya çıkmaz, bir yıla kadar uzayan bir sürede belirginleşir. Ayrıca ağızdan günde 1–2 g kalsiyum verilir. Adı geçen D vitamini metabolitleri renal osteodistrofide görece sık hiperkalsemi oluştururlar. Bu sakınca nedeniyle klinik şikayetleri olmayan olgularda bu ilaçlar tedavi dozunda verilmez. **Diğer bir yaklaşım,** hipokalsemik olgularda haftada 3 kez yapılan hemodiyaliz sırasında i.v. olarak başlangıçta 0.5 mikrogram **kalsitriol** uygulanmasıdır. Doz 2-4 haftada bir basamaklı olarak haftada 3 kez 3 mikrograma kadar artırılabilir. Orta veya ağır hiperparatiroidizm gelişmiş diyaliz hastalarında haftada 3 kez i.v. olarak daha yüksek dozda kalsitriol verilir (başlangıçta 0.5-4 mikrogram, sonra giderek 2-4 haftalık aralarla doz haftada 3 kez 8 mikrograma kadar yükseltilebilir). Osteodistrofiye ait radyolojik ve biyokimyasal bulguları bulunan, hemodiyalize gerek gösterecek kadar ilerlemiş, fakat **osteodistrofi ile ilgili semptom ve şikayetleri olmayan olgularda,** ağızdan düşük dozda (günde 0.25–0.5 mikrogram) **alfakalsidol** veya **kalsitriol** ile profilaksi yapılır ve ikincil hiperparatiroidizm önlenebilir. (iii) Tedavi için, adı geçen ilaçlar sağla-

TABLO 80.3
Nefrolitiyazis türleri ve tüm nefrolitiyazis olgularına kıyasla meydana gelme sıklıkları[1]

	Tek şeklinin sıklığı (%)	Kombine şeklinin sıklığı (%)
A. KALSİYUM NEFROLİTİYAZİSİ		
a) **Hiperkalsiürik nefrolitiyazis**		
–Absorptif	20	40
–Renal	5	8
–Rezorptif	3	5
–Diğerleri (renal fosfat sızması, primer kalsitriol aşırılığı, kombine renal tübüler bozukluklar)	15	25
b) **Hiperürikozürik kalsiyum nefrolitiyazisi**	10	40
c) **Hiperoksalürik kalsiyum nefrolitiyazisi** (diyetik, enterik veya primer hiperoksalüriler)	2	15
d) **Hipositratürik kalsiyum nefrolitiyazisi** (distal renal tübüler asidoz ve kronik diyareal sendrom)	10	50
e) **Hipomagnezemik kalsiyum nefrolitiyazisi**	5	10
B. GUT DİYATEZİ (gut ve gut eğilimi)	15	30
C. DÜŞÜK İDRAR HACMİNE BAĞLI	10	50
D. DİĞERLERİ (sistinüri, infeksiyona bağlı taşlar, çeşitli nedenlerden ileri gelenler ve görünür bir nedeni olmayanlar)	5	9

1. Pak, 1992'den kısmen değiştirilerek alınmıştır. Yüzdeler bölgelere veya ülkelere göre değişebilir.

namıyorsa **yüksek dozda klasik D vitaminleri** verilir. Dihidrotaşisterol kullanılabilir. (iv) Hemodiyalize başlanılan hastalarda hiperparatiroidizm durumu hafifledikten sonra, yukarıdaki **genel tedavi uygulamalarına gerek kalmaz;** bunlarda sadece profilaktik olarak klasik D vitamini veya aktif D vitamini metabolitleri verilmesi yeterli olabilir. (v) Son iki dönemdeki renal osteodistrofi olgularında tedavi için **subtotal paratiroidektomi** yapılabilir.

Renal osteodistrofi ve benzeri hiperparatiroidizm olgularında hipokalsemiyi düzeltmek için ağızdan ilave kalsiyum verilmeden veya hiperkalsemi yapma potansiyeli olan D vitaminleri vermeden **önce, fosfatemi yeterli derecede (5 mg/dl'nin altına) düşürülmelidir** ve kalsiyum ve D vitamini uygulanmasına bundan sonra başlanılmalıdır. Eğer bu yapılmaz ve serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinin çarpımı 70'in üstüne çıkarsa, yumuşak dokuda kalsiyum çökmesi **(metastatik kalsifikasyon) eğilimi** ortaya çıkar. Hemodiyaliz yapılan hastalarda kalsiyum dengesinin negatifleşmesini önlemek için hemodiyaliz sıvısının kalsiyum düzeyi biraz artırılmalı ve 6.5–8 mg/dl aralığında olmalıdır. Fosfat bağlayan ilaçlarla tedavi yapılıyorsa, aşırı hipofosfateminin osteomalasiyi daha da artırmasını önlemek için serum fosfat düzeyi izlenmeli ve 4 ve 5 mg/dl arasında tutulmalıdır. **Aktif D vitamini metabolitleri veya yüksek dozda D vitaminleri ile tedavi sırasında hiperkalseminin tehlikeli boyutlara çıkmasını önlemek için kalsemi dikkatle izlenmelidir.**

Paget hastalığı: Genellikle 40 yaşın üstündeki kimselerde meydana gelen ve nedeni bilinmeyen bir kronik kemik hastalığıdır; **osteitis deformans** diye de bilinir. En önemli temel özelliği, bazı kemiklerde **fokal olarak** osteoblast ve osteoklast hücrelerinin sayısının artması, hem kemik yapımının ve hem de rezorpsiyonunun yani **kemik turnoverinin,** kemiğin tümünde değil bazı yerlerinde fokal olarak hızlanması ve yapıca kolay kırılabilir (frajil) kemik dokusu oluşmasıdır. **Primer olay** kalsiyum rezorpsiyonunun hızlanmasıdır, kemik oluşumunun artması buna sekonderdir. Erkeklerde kadınlardan biraz daha fazla görülür. Başlıca iki belirtisi kemik ağrısı ve deformitedir. Türkiye, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde seyrek görülür. Buna karşılık ABD, İngiltere ve Almanyada 55 yaşın yukarısındaki nüfus kesiminde % 3–6 oranında görülür. Olguların çoğu başlangıçta semptom göstermezler. Tedavisi için semptom veren orta şiddetteki ve ağır olgularda kemiklerde rezorpsiyonu inhibe eden **bifosfonat bileşikleri veya kalsitonin** kullanılır. Kalsitonin tedavisi en az 12 ay sürer. Bazı olgular kalsitonine dirençlidir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. PARATİROİD HORMONU MÜSTAHZARLARI

Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.

II. D VİTAMİNİ MÜSTAHZARLARI

1. **D3 vitamini müstahzarları:**
   - Devit-3 Oral Damla (Deva): 3333,3 İÜ D3 vitamini /ml, 15 ml şişe/kutu.
   - Devit-3 Ampul (Deva): 300.000 İÜ D3 vitamini /ml, 1ml x 1 ampul/kutu.
   - Vitamin D3 Kapsül (Navita Ilac): 1.000 İÜ D3 vitamini, 100 kapsül/kutu.
   - Monovit D3 Oral Damla (Koçak): 3333,3 İÜ D3 vitamini /ml, 15 ml şişe/kutu.
   - Monovit D3 İ.M. Oral Ampul (Koçak): 300.000 İÜ/ml, 1 ml x 1 ampul/kutu.
2. **D2 vitamini müstahzarları:**
   - Şu anda Türkiye'de tek başına D2 vitamini içeren müstahzar pazarlanmamaktadır.

3. **Alfakalsidol müstahzarları:**
   - One Alpha Kapsül (Abdi İbrahim): 0.25 mcg alfakalsidol, 50 ve 100 kapsül/kutu; 1 mcg alfakalsidol, 30 ve 100 kapsül/kutu.
   - One-Alpha Ampul İ.V. (Abdi İbrahim): 1 mcg alfakalsidol /0,5 ml; 0,5 ml x 10 ampul/kutu; 2 mcg alfakalsidol /ml, 1 ml x 10 ampul/kutu.
4. **Kalsitriol müstahzarları:**
   - Calcijex Ampul İ.V. (Abbott): 1 mcg kalsitriol /ml ve 2 mcg kalsitriol/ml, 1 ml x 25 ampul/kutu.
   - Rocaltrol Kapsül (Deva): 0,25 mcg ve 0,5 mcg kalsitriol, 30 ve 100 kapsül/kutu.
5. **Kalsipotriol müstahzarları:**
   - Psorcutan Krem, Pomat ve Scalp Solüsyon (Intendis): % 0,005 kalsipotriol krem (30 g tüp/kutu), pomat (30 g tüp/kutu) ve solüsyon (30 ml şişe/kutu).
   - Psorcutan Beta Pomat (Intendis): % 0,005 kalsipotriol ve % 0,05 betametazon dipropiyonat, 30 g tüp/kutu.

III. SENTETİK KALSİTONİN MÜSTAHZARLARI

a) **Salkatonin (sentetik salmon kalsitonini) müstahzarları:**
   - Miacalcic Ampul I.M./S.C. (Novartis): 100 İÜ salkatonin/ml, 1 ml x 5 ampul/kutu.
   - Miacalcic Nazal Spray (Novartis): 200 İÜ salkatonin /püskürtme, 2 ml x 2 flakon/kutu.
   - Tonocalcin Ampul I.M./S.C. (Gürel): 100 İÜ salkatonin/ml, 1 ml x 5 ampul/kutu.
   - Calsynar Çoklu Doz Nazal Spray (Sanofi Aventis): 200 İÜ kalsitonin/püskürtme, 2 flakon/kutu.

b) **Sentetik insan kalsitonini müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı halen pazarlanmamıştır.

c) **Sentetik domuz kalsitonini müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı halen pazarlanmamıştır.

IV. BİFOSFONAT TÜREVİ İLAÇ MÜSTAHZARLARI

a) **Alendronat sodyum müstahzarları:**
   - Alemax Tablet (Deva): 70 mg alendronat sodyum, 4 ve 12 tablet/kutu.
   - Bonacton Tablet (Actavis): 70 mg alendronat sodyum, 4 tablet/kutu.
   - Fosamax Tablet (Merck Sharp & Dohme): 70 mg alendronat sodyum, 4 tablet/kutu.
   - Osteomax Tablet (Abdi İbrahim): 70 mg alendronat sodyum, 4 ve 12 tablet/kutu.

b) **Risedronat sodyum müstahzarları:**
   - Actonel Tablet (Sanofi Aventis): 35 mg risedronat sodyum, 4 tablet/kutu; 75 mg risedronat sodyum, 6 tablet/kutu.
   - Arilex Tablet (Zentiva): 35 mg risedronat sodyum, 4 tablet/kutu.

c) **Etidronat Disodyum müstahzarları:**
   - Didronat Tablet (Koçak): 200 mg etidronat disodyum, 60 tablet/kutu.
   - Didronat PMO Tablet (Koçak): 400 mg etidronat disodyum, 30 tablet/kutu.

d) **Klodronat Disodyum müstahzarları:**
   - Bonefos Tablet (Er-Kim):800 mg klodronat disodyum, 60 tablet/kutu.

e) **Pamidronat Disodyum müstahzarları:**
   - Aredia Flakon İ.V. (Novartis): 90 mg pamidronat disodyum, 1 flakon/kutu.
   - Pamidem Flakon İ.V. (Dem): 30 mg ve 90 mg pamidronat disodyum, 1 flakon/kutu.

f) **Zoledronik asid müstahzarları:**
   - Aclasta Flakon İ.V. (Novartis): 5 mg zoledronik asit monohidrat/100 ml, 100 ml x 1 flakon/kutu.
   - Zometa Flakon İ.V. (Novartis): 4 mg zoledronik asit monohidrat /5 ml, 5 ml x 1 flakon/kutu.

V. KALSİYUM MÜSTAHZARLARI

1. **Kalsiyum glukonat müstahzarları:**
   - Calcium Picken % 10 Ampul İ.M./İ.V. (Adeka): 225 mg kalsiyum glukonat ve 572 mg kalsiyum levilunat dihidrat /10 ml, 10 ml x 5 ampul/kutu.
   - Calcidine Granül (Umut İlaç): 375 mg kalsiyum glukonat, 125 mg kalsiyum magnezyum inozitoheksafosfat ve 3.000 İÜ D2 vitamini, 75 g şişe/kutu.
2. **Kalsiyum glukonolaktat, kalsiyum karbonat ve kalsiyum glukonolaktobinat (glubionat) ±D3 vitamini (veya C vitamini) müstahzarları:**
   - Calcium-Sandoz Forte Effervesan Tablet (Sandoz): 2940 mg kalsiyum glukonolaktat ve 300 mg kalsiyum karbonat, 10 tablet/kutu.
   - Calcium-Sandoz+ Vitamin C Effervesan Tablet (Sandoz): 1000 mg kalsiyum glukonolaktat, 327 mg kalsiyum karbonat ve 1000 mg C vitamini, 10 tablet/kutu.
   - Calcium-Sandoz Ampul % 10 (Sandoz): 1375 mg kalsiyum glubiyonat/10 ml, 10 ml x 5 ampul/kutu.
3. **Kalsiyum karbonat müstahzarları:**
   - Ostram Efervesan Tablet (Merck Ilac): 1000 mg kalsiyum, 20 tablet/kutu.

VI. SODYUM FLUORÜR MÜSTAHZARLARI

- Zymafluor Tablet (Novartis): 0,25 mg sodyum fluorur, 400 tablet/kutu.

81. Konu
ANDROJENLER, ANABOLİK STEROİDLER VE ANTİANDROJENİK İLAÇLAR

I. Testosteron ve Diğer Androjenler • Testosteron ve dihidrotesteron biyosentezi • Absorpsiyon ve dağılım • Metabolizma • Testosteron salgılanmasının kontrolu ve patolojik bozukluklar • Hipogonadotropik sendromlar • Testosteronun Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Androjen Reseptörleri • Androjenik İlaçlar • Testosteron ve Esterleri • Diğerleri • Danazol • Jestrinon • Androjenlerin Kullanılışı • Androjenlerin Yan Tesirleri • Kontrindikasyonları • II. Anabolik Steroidler • Anabolik Steroid Türleri • Anabolik Steroidlerin Kullanılışı • III. Antiandrojenik İlaçlar • Siproteron asetat • Flutamid • Bikalutamid • Finasterid ve dutasterid • Diğer antiandrojenik İlaçlar • Müstahzar Örnekleri •

I. Testosteron ve Diğer Androjenler

İnsan ve diğer memeli türlerinde testisin iki önemli fonksiyonu vardır. Birincisi, esas **androjen (erkeklik oluşturan) hormon** olan testosteron'un salgılanmasıdır (endokrin fonksiyon). Bu hormon esas olarak testisin interstisyel hücreleri (Leydig hücreleri) tarafından salgılanır. İkinci fonksiyonu **gametojenik fonksiyon**dur; testosteron testisin seminifer tubuluslarında yapılan erkek gamet hücresi olan spermatozoidlerin üretimini ve olgunlaşmalarını sağlar.

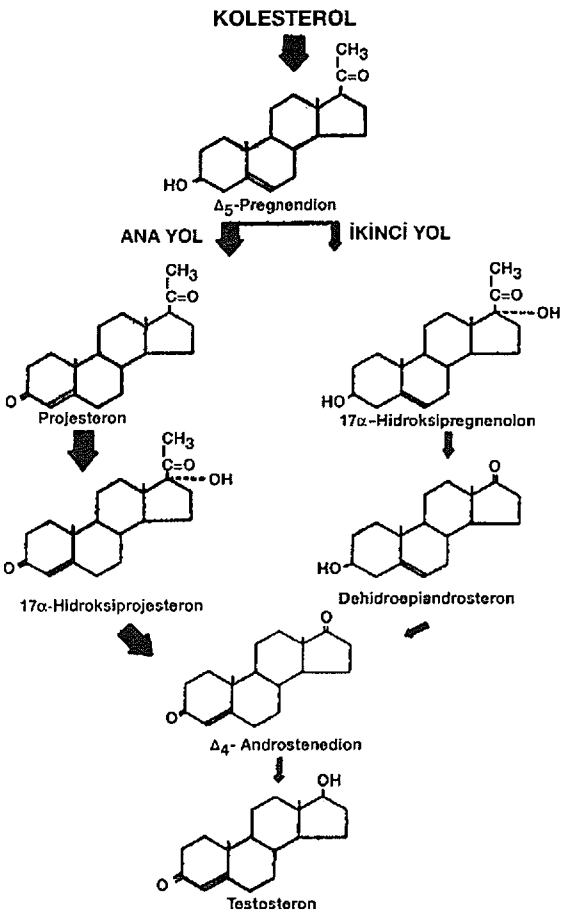
Testosteron ve dihidrotestosteron biyosentezi: Testosteron, kimyaca 19-karbonlu bir steroid olan androstenol'un türevidir. Açık adıyla 17 β-hidroksi-4-androsten-3-on'dur. Testiste kolesteroldan sentez edilir. Sentez için kullanılan öncüller (prekürsörler), diğer steroid hormonların sentezinde kullanılanlara benzerler; adrenal korteksinde kortikosteroidlerin ve overlerde estrojenler ile projesteron'un sentezinde de benzer öncüller kullanılır. Testiste kolesterolden oluşan Δ_5**-pregnonolon** iki ayrı yolak üzerinden sonuçta testosteron'a dönüştürülür; sentez zinciri Şekil 81.1'de gösterilmiştir. Leydig hücrelerinde **steroidojenez** (steroid hormon üretimi) esas olarak, ön hipofizden salgılanan **luteinleyici hormon** (LH)'nin kontrolu altında yapılır. LH, bu hücrelerde membran üzerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek, adenilil siklaz-sAMP sistemi üzerinden sentezi stimüle eder. Erkeklerde adrenal korteksinde ve kadınlarda adrenal korteksi ve overlerde de çok az miktarda olmak üzere testosteron sentez edilir. Ayrıca, testosterondan çok az miktarda oluşan estradiol testislerden salgılanır. Testiste, testosterondan başka, androjenik etkili üç madde daha sentez edilir ve salgılanır: **dihidrotestosteron (DHT), androstenedion ve dehidroepiandrosteron.** Bunlardan ilki hedef organların çoğunda testosteron'a göre daha güçlü androjenik etkinlik gösterir. Ancak erkeklerde testosterondan estradiol oluşması, testislerden ziyade hedef hücrelerde ve yağ dokusu hücrelerdeki aromataz enzimi tarafından katalize edilir. Dehidroepiandrosteron, androstenedion üzerinden testosterona dönüştürülür. Estradiol, yukarıda belirtildiği şekilde, vücutta aromataz tarafından testosterondan üretilebildiği gibi, androstenedion'un aynı enzimle estron'a ve onun da estradiole dönüşmesi suretiyle de üretilebilir. Normal genç bir erkekte günde ortalama 45 μg estradiol üretilir ve bunun % 10–15'i testisten salgılanır; % 80–85'i ise hedef organlarda ve yağ dokusunda yukarıda belirtilen androjenlerden sentez edilir.

Testosteron öncülü olan dehidroepinandrosteron ve androstenedion'un androjenik etkinliği belirgin derecede düşüktür; bunlar adrenal korteksinden en fazla salgılanan androjenik maddelerdir ve erkeklerde vücutta salgılanan toplam miktarının 2/3'ü adrenal kaynaklı, 1/3'ü ise testis kaynaklıdır. Kadınlarda aynı prekürsörler overlerden de salgılanırlar. Anılan öncüllerin testis dışındaki dokularda testosterona dönüşüm hızları çok yavaştır. Bu nedenle miktarca fazla iseler de testisten salgılanan daha ufak miktardaki testosteron yanında, fonksiyonel önemleri fazla değildir. Testisleri çıkarılmış veya Leydig hücreleri harap olmuş kimselerde, adrenal korteksi tarafından salgılanan bu prekürsörlerden oluşan yetersiz miktardaki testosteron ile androjenik etkinlik (libido, seksüel güç, sekonder seks karakteristikleri, çizgili kas gücü gibi) yeterli düzeyde sürdürülemez. Erkeklerde adrenal korteks hiperplazisi, kadınlarda adrenal korteks veya over hiperplazisi veya kanseri gibi durumlarda, bu yerlerde testosteron ve prekürsörlerinin sentez ve salgılanması aşırı derecede artar; kadınlarda ve çocuklarda zamanla vücutta androjenik nitelikte belirgin değişiklikler (virilizm) oluşabilir.

Testosteron, daha az miktarda olmak üzere, seminifer tubulusların Sertoli hücreleri ve epididimis hücreleri tarafından da sentez edilir ve adı geçen hücrelerde lokal testosteron konsantrasyonunun yüksek kalmasını sağlar. Bunun sözkonusu hücrelerin gametojenik fonksiyonu yönünden önemi vardır. Ayrıca, Leydig hücrelerinden salıverilen testosteron seminifer tubuluslara difüze olarak parakrin etki de yapar.

Normal erkeklerde toplam olarak **günde 2.5–10 mg (ortalama 7 mg)** testosteron sentez edilir. Kadınlarda bu değer günde ortalama 0.23 mg'dır.

Testosteron prostat, epididimis, seminifer tubuluslar ve cilt (özellikle dış jenital organların cildi) gibi bazı hedef organların hücreleri içine girdiğinde dihidrotestosteron (DHT)'ye dönüşerek etkinliği artar; bu dönüşmeyi, adıgeçen yerlerde hücre sitoplazmasında ve nukleus membranında bol olarak bulunan 5α-**redüktaz enzimi** yapar. Belirtilen durum nedeniyle **dihidrostestosteron**'un, erişkinlerdeki sekonder seks karakteristiklerinin çoğundan ve ayrıca embriyojenez esnasında eksternal seks organlarının ve üretranın virilizasyonundan ve ürojenital sinusun prostatı oluşturmasından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Öte yandan embriyojenez sırasında Wolf kanalının virilizasyonunu (epididimis, vas deferens ve vesikula seminalis'e dönüşümünü) ve dişilerde gelişecek olan Müller kanalının er-



Şekil 81.1. Testislerde testosteron sentezi şeması.

keklerde atrofiye uğramasını **testosteron, doğrudan doğruya (DHT'ye dönüşmeksizin) yapar.** Konjenital 5α–redüktaz eksikliğinde jenital organlarda gözlenen bozuklukların niteliği bu görüşü destekler. Diğer bazı hedef hücrelerde 5α–redüktaz pek bulunmaz ve onlarda da testosteron DHT'ye dönüşmeksizin etkinlik gösterir (çizgili kaslar, kemikler ve kısmen SSS gibi). Nitekim kastre edilmiş deney hayvanlarında dışardan DHT verilmesi hayvanı çiftleşme davranışına sokmadığı halde, testosteron verilmesi bu davranış biçimini oluşturur. 5α–redüktazm jenital kanal ve eklerinde egemen şekli **tip 2** ve ciltteki egemen şekli **tip 1** şeklidir.

Normal erkeklerde plazmada total testosteron konsantrasyonu 0.35–1.2 μg/dl (ortalama 0.7 μg/dl) kadardır. Bireysel değerler normal kişiler arasında oldukça fazla değişkenlik gösterir. Plazmadaki testosteron'un aşağı yukarı % 95'inin testislerden geldiği hesaplanmıştır. Kadınlarda plazmadaki ortalama testosteron konsantrasyonu, erkeklerdekine göre çok düşüktür (0.015–0.065 μg/dl). Plazma testosteron düzeyi sabahın erken saatlerinde doruğa erişir. Mental stres ve travmatik stres gibi stres hallerinde plazma testosteron konsantrasyonu düşer.

Absorpsiyon ve dağılım: Testosteron ağız yolundan verildiğinde mide–barsak kanalından absorbe edilir; ancak karaciğerden ilk geçişi sırasında önemli ölçüde inaktive edildiği için sistemik biyoyararlanımı yetersiz derecededir. Metiltestosteron hepatik enzimlere görece dayanıklı olduğundan yeterli sistemik biyoyararlanım gösterir; bu C17'de alkillenmiş bu tür türevlerin karaciğer fonksiyonunu bozma potansiyelleri olduğundan ve oral verilme bu potansiyeli artırdığından oral metiltestosteron verilmesi uygun olmaz. Diğer bir ilaç olan **Testosteron enantat** barsaktan absorbe edildikten sonra büyük kısmı barsak lenf sistemine katılarak karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma girdiğinden ağız yolundan kullanılır.

Plazmada testosteron %97–99 oranında, özel bir β–globülin olan **seks hormonu bağlayan globülin (SHBG)**'ye ve albümin'e bağlanmış olarak bulunur. Plazmadaki testosteronun %44'ü SHBG'ye ve %54'ü albümin ve diğer proteinlere bağlıdır. Albüminin testosterona afinitesi, SHBG'ninkine göre 1000 kez daha düşüktür. SHBG'nin testosterona olan afinitesi, estrojenlere olana göre daha yüksektir. Plazmada SHBG düzeyi, **androjenler tarafından azaltılır** ve estrojenler tarafından yükseltilir; gebelerde 5–10 kez artar. Bu globülin türünün plazmadaki düzeyi dişilerde, erkeklerdekinin yaklaşık 2–3 katıdır. Diğer hormonlarla veya ilaçlarla olduğu gibi, plazmadaki testosteron'un da ekstraselüler sıvı ve hücrelere geçmeye elverişli olan etkin kısmı, serbest fraksiyonudur; SHGB'ye bağlı fraksiyon plazmada rezervuar görevi yapar. Bu kadar yüksek oranda bağlanmış olmasına karşın testosteron vücutta hızlı bir şekilde inaktive edilir. Bunun nedeni Kitabın 10. Baskısında açıklanmıştır (bkz. s.1300).

Yaşın ilerlemesi ile plazmadaki total testosteron konsantrasyonunda azalma olmaz, fakat plazmadaki serbest (etkin) testosteron düzeyi (denge diyaliz yöntemi ile) ölçülürse, bu fraksiyonun yaşlılarda azaldığı görülür; buna paralel olarak yaşlılarda plazmada gonadotropin düzeyi artar. Bu duruma göre, yaşlanma ile testosteron'un proteine bağlanma oranı artar ve yıkılma hızı azalır. Yaşlanma testosteron sentez hızında da azalmaya neden olur. Yaşlanma ile hedef organların androjenlere duyarlığı azalabilir.

Metabolizma: Testosteron, testosteron prekürsörleri ve ilaç olarak kullanılan testosteron–benzeri steroidler, esas olarak karaciğerde metabolize edilirler. Testosteron karaciğerde önce **androstenedion**'a çevrilir, bu iki madde birbirine dönüşebilirler. Androstenedion'dan esas olarak **androsteron ve ondan da etiokolanolon** oluşur. Bu üç testosteron metabolitinin ortak niteliği **17–ketosteroid** olmalarıdır. Adı geçen 17–ketosteroidler ve çok az miktarda olmak üzere değişmeden kalan testosteron, gene karaciğerde glüküronik asid veya sülfürik asid ile konjüge edilir; bu metabolitler esas olarak böbreklerden idrar içinde itrah edilirler. Ancak çok az bir kısımları safra içinde feçese atılır. İdrarda çıkan 17–ketosteroid türevlerinin toplam miktarının % 30'u testosteron kaynaklıdır, % 70'i ise adrenal korteksinden çıkan androjenlerden oluşur.

Testosteron daha önce belirtildiği gibi bazı **hedef hücrelerde** 5α–redüktaz enzimi tarafından, en az iki kez daha

güçlü olan **dihidrotestosteron'a indirgenir.** Bu olay bir eliminasyon reaksiyonu değil, bir **biyoaktivasyon reaksiyonudur**; bir görüşe göre testosteron bir hormon öncülüdür. Bu görüş ancak bazı hedef hücreler için geçerli olabilir. 5α–redüktaz enzimi, jenital kanalın aksesuvar organlarında (prostat, vesikula seminalis ve epididimis gibi), karaciğer ve ciltte en yüksek etkinlik düzeyinde bulunur. Jenital organların cildinde bu enzimin etkinliği diğer bölgelerin cildindekinden fazladır; kıl foliküllerinin hücrelerinde de enzim etkinliği fazladır.

Testosteron doğrudan doğruya ve onun öncülü olan androstenedion estron üzerinden, aromatizasyon olayı ile, dokularda çok küçük ölçüde olmak üzere **estradiol'a dönüşür.** Testosteronun estradiol'a dönüşümünü **aromataz** enzimi katalize eder; bu enzim vücutta nisbeten yaygın şekilde bulunur. Dışardan suprafizyolojik dozda **ilaç olarak verilen androjenik steroidler de** bazı durumlarda önemli ölçüde olmak üzere estrojenlere dönüştürülebilirler ve yan tesir olarak **paradoksik feminizasyona** neden olabilirler. Bu olay özellikle çocuklarda ve kronik karaciğer hastalığı olgularında meydana gelir; birinci durumda dokularda aromataz düzeyi yüksektir, ikinci durumda ise androjenik ilaçların karaciğerde parçalanmaları azaldığı için, bu ilaçlar dönüşmek üzere dokulardaki aromatazın "önüne daha fazla sürülürler".

Testosteron salgılanmasının kontrolü ve patolojik bozuklukları: Leydig hücreleri tarafından testosteron salgılanması, hipofiz ön lobu hücrelerinin salgıladığı LH tarafından kontrol edilir; bu gonadotropin türüne interstisyel hücre stimüle edici hormon (İCSH) adı da verilir. Ön hipofiz tarafından salgılanan diğer bir gonadotropin olan folikül stimüle edici hormon (FSH)'nin testisin endokrin fonksiyonu üzerine bir etkisi yoktur; testisin seminifer tubuslarının çeperinde yer alan Sertoli hücrelerini etkiler ve spermatojenezi kontrol eder. Pubertede adı geçen gonadotropinlerin salgılanması artar, buna paralel olarak LH'nin etkisi altında Leydig hücreleri stimüle edilir ve testosteron salgılanması artar; diğer yandan Sertoli hücreleri de stimüle edilir ve spermatojenez başlatılır.

Testisle hipotalamohipofizer sistem arasında çalışan bir **negatif feedback kontrol mekanizması** vardır. Testosteron düzeyinin artması, hipotalamustan gonadotropin salıverici hormonun (GnRH'nin) salgılanmasını inhibe eder; inhibisyonun sonucu olarak, ön hipofizden LH ve FSH salıverilmesi azaltılır (Şekil 76.4). Testosteron SSS'de nöronların içinde kısmen estradiola dönüşür ve böylece hipotalamustaki nöronlardan GnRH salgılanması, kısmen estradiol tarafından, dişilerde olduğu gibi, inhibe edilir. Ancak, estrojenlere dönüşmeyen dihidrotestosteron da GnRH salgılanmasını inhibe eder. Testosteron ve metabolitleri hipotalamik **attırma (pulse) jeneratörünü** yavaşlatırlar ve böylece günlük pulsatil GnRH ve LH salgılanması epizodlarının sayısını azaltırlar. Testosteron ön hipofizde LH salgılayan hücreleri direkt olarak da inhibe edebilir; fakat FSH salgılanması üzerinde direkt bir etki yapmaz. Ancak testosteronun etkisi altında pulsatil GnRH ve LH salgılanması seyrekleşince FSH salgılanmasında selektif bir artma olabilir. Testiste sadece Leydig hücrelerinin harap olması durumunda, plazmada LH düzeyi yükseldiği halde, FSH düzeyinde o kadar belirgin bir değişme olmaz. Testiste bulunan ve ön hipofizden FSH salgılanmasını düzenleyen esas etken seminifer tubulusların Sertoli hücreleridir; bu hücreler **inhibin** adı verilen ve yaklaşık 32 kDa molekül ağırlığında olan bir glikoprotein salgılarlar. Bu peptid ön hipofizi ve hipotalamusu etkilemek suretiyle FSH salgılanmasını inhibisyon altında tutar. Seminifer tubulusların harap olması durumunda sadece FSH salgılanmasında artma olur. **Dışardan yüksek dozda uzun süre androjenik ilaç verilmesi,** GnRH ve gonadotropinlerin salgılanmasını inhibe ederek normal insanda spermatojenezi inhibe eder ve azoospermi yapabilir; aynı ilaçlar hipofizektomi yapılmış erişkin erkekte ise spermatojenezi artırırlar.

Hipogonadotropik sendromlar: Erkeklerde panhipopitüviratizm halinde veya ön hipofizin sadece, gonadotropinleri salgılayan gonadotrof hücrelerinin bozulması halinde, **hipogonadotropik sendromlar** şeklinde beliren **sekonder hipogonadizm** oluşur. Bu durumda spermatojenez ve testosteron salgılanması azalır veya durur. Sadece gonadotropin salgılanmasında bozukluk varsa ve bu, puberteden önce oluşmuşsa, meydana gelen sendrom **hipogonadotropik enükoidizm** adını alır. Eğer puberteden önce panhipopitüvitarizm oluşmuşsa, bu durumda **pititüver cücelik** (dwafism) meydana gelir; puberteden sonra oluşan panhipopitüviter sendrom, **postpubertal pitüviter yetmezlik** diye adlandırılır.

Testiste seminifer tubulusların ve/veya Leydig hücrelerinin harap olmasına bağlı **primer hipogonadizm** halinde, testosteron düzeyi düşer; fakat gonadotropinlerin düzeyi artar. Bu durum orşit, ışınlama ve travma sonucu testisin harap olması sonucu veya Klinefelter sendromunda (seminifer tubulus disjenezi'nde) olduğu gibi kromozom bozukluğu sonucu oluşur. Gonadotropinlerin salgılanmasındaki artmanın nedeni, testosteron veya inhibin salgılanmasının azalması veya durması sonucu, ön hipofiz ve hipotalamus üzerindeki inhibe edici baskının azalması veya ortadan kalkmasıdır.

Hedef hücrelerde testosteron reseptörü sayısının azalmasına bağlı konjenital bir durum olan **erkek psödohermafroditizm'i** olgularında da hipogonadotropik sendromlar oluşur. Eğer reseptör sayısı ileri derecede azalmışsa **testiküler feminizasyon** adı verilen ve androjenler veya gonadotropinlerle tedaviye yanıt vermeyen bir durum oluşur. Azalma orta derecede ise **Reifenstein sendromu** ortaya çıkar; bu olgular ilaçla tedaviye kısıtlı yanıt verirler. Reseptör sayısındaki azalma hafif derecede ise seksüel gelişme bozulmaz, fakat kısırlık olabilir. Testosteron reseptörü eksikliğine bağlı bu durumlarda, **androjenlere rezistans** vardır. Androjenlere rezistansın diğer bir türü, nadir görülen **5α–redüktaz enzimi eksikliği** durumudur.

TESTOSTERON'UN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Testosteron'un en önemli fizyolojik görevi, erkekte **sekonder seks karakteristiklerini** geliştirmesi ve onları sürdürmesidir. Ayrıca **anabolik etkinlik** gösterir. Erkek çocuklarda, büyüme hormonu ile birlikte, puberte sırasındaki hızlı büyümeyi sağlar. Erkek seks karakteristikleri ile ilgili etkiler, testosteronun **androjenik etkileri** diye adlandırılır.

Androjenik etkiler: Pubertede testosteron salgılanması çoğaldığı zaman veya testislerin çeşitli nedenlerle gelişmemesinden dolayı puberteye erişememiş enükoidlerde dışardan testosteronla yerine koyma tedavisi yapıldığı zaman, dış ve iç jenital organlar büyür ve **sekonder erkek seks karakteristikleri** ortaya çıkar.

Fötal ve prepubertal dönemde testislerden az miktarda salgılanan ve puberteden itibaren salgılanması çoğalan endojen **testosteronun androjenik etkileri** aşağıdaki şekilde özetlenebilir: (i) Fötusta ürojenital kanalın ve dış jenital organların **erkekleşmesi (virilizasyonu, başka bir deyişle maskülizasyonu) ve pubertede gelişmesi:** Uterus içindeki yaşamın embriyo döneminde Y kromozomundaki bir gen tarafından eksprese edilen *Mülleryen inhibe edici madde* (MİS, mullerian inhibiting substance) dişi jenital kanal taslağı olan Müller kanalını erkeklerde atrofiye uğratır. Aynı zamanda fötal testisten salgılanan testosteron, Wolf kanalının erkekleşmesine yani epididimis, vas deferens ve vesikula seminalis'e dönüşmesine, ürojenital sinustan prostat oluşmasına, üretranın erkekleşmesine ve jenital tüberkül ve çevresindeki dokuların erkek dış jenital organlarına dönüşmesine yol açar. Fötal yaşam sırasında beyinin erkeğe özgü şekilde farklılaşması da testosteron tarafından sağlanır. Puberteye kadar olan dönemde testis ve adrenal korteksten salgılanan az miktardaki testosteron gonadotropin salgılanmasını baskı altında tutar. Pubertenin başlangıcında baskı kalkar ve gonadotropinlerin salgısı artar ve testisten testosteron salgılanması fazlalaşır. Testosteronun stimülan etkisi altında testisler, penis, prostat, vesicula seminalis ve aksesuvar salgı bezleri büyür; **spermatojenez*** başlar ve spermatozoidler olgunlaşır. Jenital kanalla ilgili bezlerde salgılama etkinliği artar. Spontan ereksiyon, testosteron düzeyindeki artmaya paralel olarak sıklaşır; ejakülasyon başlar. Skrotum derisinde kıvrımlar belirginleşir. Skrotum ve penisi örten deride pigmentasyon artar. Bütün bu sayılan yapıların gelişmelerinden sonra, yapı ve fonksiyonlarının **gelişmiş düzeyde sürdürülmesi** (idamesi) de testosteron sayesinde mümkün olur. **(ii) Kıllanma:** Pubis, koltukaltı, anal bölge, gövde ve ekstremitelerde kıllar büyür ve kalınlaşır. Yüzde bıyık ve sakal çıkmaya başlar; bu olay yavaş gelişir ve ancak puberte bittikten sonra son durumuna ulaşır. Aynı zamanda alında ve şakaklarda saçlı derinin ön sınırı geriye çekilmeye başlar ve duruma göre başta diğer yerlerde de saç dökülmesi olur. **(iii) Ses kalınlaşması:** Testosteron, larenkste büyüme ve ses tellerinde uzama ve kalınlaşma yapar. Bunların sonucu sesin frekansı azalır ve ses kalınlaşır. **(iv) Ruhsal değişiklikler:** Kişi daha agresif ve aktif olur. Enükoidler pasif ve depresif bir davranış biçimi gösterirler. **(v) Libido:** Testosteron etkisi altında karşı sekse karşı seksüel dürtü artar, seksüel performans gücü fazlalaşır. İlginç olarak düşük dozda testosteron verilmesi kadınlarda da libidoyu artırır. Doz artırıldığında ise libidoyu azaltır. **(vi) Cilt:** Ciltte yağ bezlerinin salgısı artar, cilt kalınlaşır, kolajen düzeyi ve cildin kan dolaşımı artar. Aşırı yağ (sebum) salgısının yağ bezi içinde hapsolması ve infekte olması sonucu akne oluşabilir. Cilt yağlı bir görünüş alır. Ciltaltı yağ dokusu incelir; cilt altındaki venler dışardan farkedilebilir bir görünüş alırlar.

Yukarda sayılan etkilerden kıllanma, ses değişikliği, ruhsal değişiklikler ve cilt ile ilgili değişiklikler, testosteron preparatları **kadınlara** verildiği zaman onlarda da oluşur; onlarda penis büyümesinin eşdeğeri olarak klitoris büyümesi olur. Testosteron, kadınlarda hipofizer gonadotropinlerin salgılanmasını inhibe ederek ovülasyonu ve menstrüel siklusu, yeterli dozda verildiğinde baskılar; amenoreye neden olur. Emziren kadınlarda laktasyonu durdurur.

Kastre edilmiş (testisleri çıkarılmış) horozlarda, ibik atrofiye uğrar. Onlara testosteron ve diğer androjen maddeler ya da erişkin erkek idrarı injekte edilirse birkaç gün içinde ibik büyümeye başlar. Bu olaydan eskiden testosteron biyoeseyi yapmak için yararlanılırdı.

Erişkin bir erkekte jenital organlar gelişmesini tamamladıktan ve sekonder seks karakteristikleri tam olarak meydana geldikten sonra, **kastrasyon yapılırsa** veya testis dokusu harap olursa, testosteron salgısı azalır veya ortadan kalkar. Bu durumda sekonder seks karakteristiklerinden bazılarının kısa zamanda gerilediği, ufaldığı veya kaybolduğu görülür (libido, ereksiyon, seksüel performans, prostat dokusu, vesicula seminalis ve sperma sıvısı oluşumu gibi); bunlar testosterona yakından bağımlı yapılar ve fonksiyonlardır; diğer bazı fonksiyonların veya yapıların gerilemesi ise yavaş ve daha ufak ölçüde olur (penis, kas kitlesi, ses, bıyık, sakal ve kıllar gibi) ve gerileme belirli bir düzeye indikten sonra durur. Tam bir androjen eksikliği erkekte seksüel dürtüde ve performansta progresif bir azalma yapar ve hastayı birkaç yıl sonra seksüel teması gerçekleştiremez hale getirir. Androjenik steroidlerin maymunlarda, hem erkeklerde hem de dişilerde seksüel dürtüyü (libidoyu) stimüle ettiği gösterilmiştir.

Testosteron ve diğer androjenik ilaçlar ufak dozlarda verildiklerinde **spermatojenezi stimüle ederler.** Deney hayvanlarında hipofizektomi yapıldıktan sonra testosteron verilmesi, seminifer tubulusların atrofiye uğramasını ve spermatojenezin durmasını önler. **Yüksek dozda verildik-**

* Spermatojenez çeşitli hormonların kontrolu altındadır. FSH spermatojenik hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder. LH, interstisyel hücrelerde testosteron sentezini artırır. Prolaktin'in bu hücrelerin LH'ye duyarlılığını artırdığı görünmektedir. Testosteron spermatojenez'in meyotik döneminde önemlidir; epidermal büyüme faktörü (EGF) de bu dönemi stimüle eder.

lerinde ise testosteron ve diğer androjenik steroidler spermatojenezi inhibe ederler ve azoospermi oluştururlar. Bunun nedeni, normal bir spermatojenez için testosteron yanında **gonadotropinlerin** de gerekli olması ve yüksek dozdaki testosteronun ve diğer androjenik steroidlerin ön hipofizden gonadotropinlerin salgılanmasını inhibe etmeleridir. Bu dozda testosteron ve diğer androjenik steroidler uzun süre verilirse testiste hem seminifer tubulusları ve hem de Leydig hücrelerini içine alan tam bir **atrofi** oluşur. Bu olayda testosteronun ve diğer androjenik ilaçların vücutta kısmen estrojenlere dönüşmesinin de katkısı vardır.

Büyüme: Erkek çocuklarda puberte sırasında **hızlı büyüme** veya büyüme fırlaması (growth spurt) esas olarak testosteron salgılanmasındaki artmaya bağlıdır; bu olayda büyüme hormonunun katkısı ikinci derecededir. Şöyle ki primer olay olan testosteron salgısının artması olasılıkla hipotalamusu etkileyerek ön hipofizden büyüme hormonu salgılanmasının artmasına neden olur. Puberteden önce erkek çocuklarda yıllık boy uzaması oldukça sabit kalır; çocuk yılda ortalama 4–5 cm uzar. Pubertenin başlaması ile birlikte boy uzaması birden hızlanır; birkaç yıl süresince boy, yılda yaklaşık 7–8 cm uzar. Bu durum, testosteron etkisi altında, kemiklerde longitüdinal büyümenin hızlanmasına bağlıdır. Bundan sonra epifiz plakları kemikleşmeye başlar. Büyüme birkaç yıl daha, fakat yavaşlamış olarak (yılda 1–2 cm) devam eder. Sonra epifiz plaklarının kemikleşmesi tamamlanır ve büyüme durur.

Anabolik ve diğer metabolik etkileri: Testesteronun androjenik etkilerinden başka **anaboiik etkileri** de vardır. Vücutta **protein sentezini artırır;** proteinlerin ve amino asidlerin yıkılmasını inhibe eder. Azotlu maddeler yanında, Ca^{2+}, Na^{+}, K^{+}, Cl^{-} ve fosfat retansiyonuna da neden olur. Anabolik etkisine bağlı olarak pubertede çizgili kas kitlesi gelişir ve kas gücü artar. Estradiol türevleri de testosteron türevlerininkine yakın bir derecede anabolik etkinlik gösterirler. Bu durum, androjenlerle estrojenlerin bazı etkilerinin aynı yönde olmasının çarpıcı bir örneğidir. Projesteronun ise hafif katabolik etkinliği vardır. Testosterondan türeyen bazı bileşiklerde androjenik etkiler zayıf, fakat anabolik etki belirgindir. Bu tür bileşikler ve anabolik etki, bu bölümde ileride ayrı başlık altında incelenmiştir. Androjenik steroidler böbreği etkileyerek **su ve tuz tutulması** yaparlar: anabolik etkilerine ilave olarak bu nedenle de vücut ağırlığında artma yapabilirler. Aynı nedenle ayak bileklerinde ödeme neden olabilirler. Öte yandan androjenler karaciğerde **SHGB sentezini** ve onun plazma düzeyini azaltırlar.

Testosteron ve diğer androjenler ve anabolik steroidler çizgili kaslar üzerindeki etkileri nedeniyle sporcular tarafından **doping** ilacı olarak kötüye kullanılırlar. Ayrıca bu maddelerin görece ucuz üretilen **trenbolon** adlı analogu besi çiftliklerinde hayvanların çabuk gelişmesini sağlamak ve **et verimini artırmak** için kullanılır; aynı amaçla **zeranol adlı estrojenik madde de kullanılır; bu tür uygula**ma bazı ülkelerde yasaklanmıştır.

Androjenler protein metabolizmasından başka **lipoprotein metabolizmasını** da etkiler. Kanda düşük dansiteli lipoprotein **(DDL) düzeyini yükseltirler** ve yüksek dansiteli lipoprotein **(YDL) düzeyini düşürürler.** Androjenik etkinliği bulunan sentetik projestinler de adı geçen lipoproteinlerin düzeyinde aynı değişmeleri yaparlar (bkz. 82. Konu). Bu değişmeler **ateroskleroz gelişmesi riski**ni artırır.

Eritropoietik ve diğer hematolojik etkiler: Testosteron, hipogonadizm olgularında daha belirgin olmak üzere, kemik iliğinde **eritropoiezi stimüle eder**; alyuvar yapımını artırır ve hematokriti yükseltir. Alyuvarların 2,3–difosfogliserat düzeyini artırır ve böylece hemoglobin'in oksijene afinitesini azaltıp dokulara oksijen geçişini kolaylaştırır. Erkeklerin alyuvar sayısı, hematokriti ve hemoglobin yüzdesi, dişilerdekinden genellikle daha yüksektir. Alyuvar yapımındaki artma, böbreklerde **eritropoietin sentezi**nin stimüle edilmesine ve ilave olarak kemik iliğinin duyarlı hücrelerinin direkt olarak stimülasyonuna bağlıdır.

Androjenler trombositlerin agregasyonunu hem in vitro ve hem de in vivo koşullarda artırırlar. Bu nedenle kanın koagülabilitesini artırabilirler. Atipik bir androjenik ilaç olan **danazol**, klasik hemofili ve Christmas hastalığı olgularında kanda pıhtılaşma faktörleri olan faktör VIII ve faktör IX düzeyini yükseltir. Bazı androjenik steroidlerin (stanozolol gibi) plazmada plazminojen düzeyini ve dokularda plazminojen aktivatörünün etkinliğini artırdığı, ayrıca plazmada fibrinojen düzeyini ve bir plazmin inhibitörü olan makroglobulin'in düzeyini düşürdüğü bulunmuştur. Bu nedenlerle androjenler, oral antikoagülanlara duyarlılığı artırabilirler.

Androjen reseptörleri

Testosteron, DHT ve diğer androjenler hedef hücrelerde etkilerini tek bir **androjen reseptör türünü** aktive etmek suretiyle yaparlar. Androjen reseptör proteini sentezi, X kromozomu üzerindeki bir lokus (gen) tarafından kodlanır. **DHT'nin reseptöre afinitesi,** testosteronunkinden birkaç kat daha fazladır. Bu nedenle bazı hedef hücre türlerinde testosteronun DHT'ye dönüşmesi,etkinin güçlenmesine ve amplifikasyonuna neden olur. Yakın zamana kadar steroid reseptörlerinin serbest (agonistle aktive edilmemiş) durumda iken hedef hücrelerin sitoplazmasında bulunduğuna ve agonistle aktivasyondan sonra çekirdeğe geçtiklerine (translokasyon olayına) inanılırdı. Son zamanlarda elde edilen bulgular bazı steroid reseptör türlerinin (belki de hepsinin) daima çekirdekte bulunduğunu düşündürmektedir. Steroid reseptör proteininin çekirdekle etkileşmesine ve bunu izleyen hücre düzeyindeki temel etkilere, yani post–reseptör olaylara 76. Konuda değinilmiştir. Androjen reseptörlerinin sıklığı dış jenital organlardaki ve jenital kanalın aksesuvar organlarındaki hedef hücrelerde, jenital kanalla ilişkisi olmayan organlardakinden (iskelet kası, karaciğer ve kalp gibi) daha fazladır. Testiste androjen reseptörleri hem Sertoli hücrelerinde ve hem de Leydig hücrelerinde bulunur. Ön hipofizdeki gonadotrof hücrelerde yerleşmiş bulunan androjen reseptörleri, bu hücrelerden gonadotropinlerin salgılanmasının testosteron tarafından düzenlenmesine katkıda bulunur.

ANDROJENİK İLAÇLAR

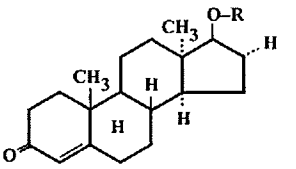
İlaç olarak sentez yoluyla üretilmiş testosteron, onun türevleri ve diğer androjenik steroidler kullanılır. Testosteron ilaç endüstrisinde diosgenin adlı bitkisel steroidden başlayarak sentez edilir. Son zamanlarda, steroid–olmayan çok daha basit yapılı bileşiklerden başlayan sentez yöntemleri geliştirilmiştir; bu yöntemlerle yapılan steroid ilaç sentezine **total sentez** adı verilir.

Testosteron ağız yolundan alındığında mide–barsak kanalından absorbe edilir; fakat karaciğerden ilk geçisi sırasında çabuk ve büyük oranda inaktive edildiği için biyoyararlanımı düşüktür ve bu yoldan kullanılması tavsiye edilmez. Ağızdan alındığında etkinlik gösterebilmesi için yüksek dozda verilmesi gerekir. Testosteron ağız yolundan ya testosteron undekanoatın yağ içindeki solüsyonunu içeren 40 mg'lık **kapsül** veya 30 mg testosteron içeren **mukoadezif** ("mukozaya yapışan") **bukal** (buccal) **tablet** şeklinde verilir. Bukal tablet yutulmaz, öndişlerin üstündeki dişeti alanına, bastırılmak suretiyle yapıştırılarak oradan içindeki ilacı salıvermeye ve absorpsiyona bırakılır. Bu şekilde absorbe edilen ilaç karaciğere uğramadan doğrudan sistemik dolaşıma geçtiği için olağan tablet içinde ilaç yutulmasının yukarıda açıklanan sakıncasını göstermez. Bukal olarak verilen testosteronun mutad dozu 12 saatte bir 30 mg'dır. Testosteron sublingual tablet şeklinde de verilebilir.

Testosteron intramüsküler injekte edildiğinde bile, hızlı metabolize edilmesi nedeniyle etkisi kısa sürer. Bu nedenle ilaç olarak **modifiye testosteron türevleri** yapılmıştır. Farmasötik amaçla aşağıdaki modifikasyonlar yapılarak ilaç hazırlanmıştır: (i) uzun etki sağlamak üzere 17β–hidroksil grubunun alifatik yağ asidleri (propiyonik, fenilpropiyonik, sipiyonik, dekanoik, undekanoik, izokaproik ve enantik asidler gibi) ile esterleştirilmesi, (ii) 17α–pozisyonuna metil grubu sokulması ve halka yapısının modifikasyonu. 17α–metiltestosteron ve türevleri karaciğerde yavaş inaktive edildikleri için ağız yolundan kullanılabilirler.

Testosteronun ciltten absorpsiyon suretiyle dolaşıma girmesini sağlayan **transdermal terapötik sistem** (TTS, diğer adıyla yama ve flaster) şekli de yapılmıştır; bunun skrotum cildi üzerine uygulanan skrotal TTS ve skrotum dışındaki bir yerde cilt üzerine uygulanan non–skrotal TTS şekli vardır. Skrotal şekildeki TTS, traşlanmış ve temizlenmiş skrotum üzerine yapıştırılır; günde 4 veya 6 mg testosteron veren iki farklı büyüklüktedir. Skrotum cildi 5α–redüktaz enziminden zengin olduğu için cilt içinden geçerken testosteron kısmen dihidrotestosterona (DHT'ye) dönüştürülür; bu nedenle bu tür TTS plazma DHT düzeyini de yükseltir. Non–skrotal şekil DHT düzeyinde yükselme yapmaz. Bazı Avrupa ülkelerinde transdermal uygulamaya özgü % 2.5'luk **hidroalkolik jel** şeklinde ya testosteron veya DHT içeren preparatlar da pazarlanmıştır. Bunlar cilt üzerine sürülerek kullanılır.

Testosteron ve esterleri: Testosteron'un sudaki steril süspansiyonu i.m. olarak injekte edilmek suretiyle kullanılabilir. Etkisi kısa sürdüğünden, absorpsiyonu değişkenlik gösterdiğinden ve her gün injeksiyon yapmak gerektiğinden tercih edilmez. İlaç olarak kullanılan **testosteron esterleri** Şekil 81.2'de gösterilmiştir. Testosteron esterlerinin etki süresi, testosteron süspansiyonununkine göre daha uzundur. Testosteronun belirli yağ asidleri ile esterleşmesi, molekülün polaritesini azaltır, yağda çözünürlüğünü artırır ve molekülün cüssesini büyütür. Testosteron esterleri bitkisel sıvı yağ (pamuk tohumu yağı gibi) içinde çözünmüş olarak hazırlanmışlardır ve i.m. uygulanırlar. İnjeksiyon yerinden, moleküldeki yağ asidinin alifatik zincirinin uzunluğu ile ters orantılı bir hızda yavaş absorbe edilirler. Bu nedenle etkileri uzun sürer; bunlarla injeksiyonluk **depo müstahzarlar** hazırlanır. Absorbe edilen ester, karaciğerde hızlı bir şekilde hidroliz edilerek serbest testosteron oluşturur. Undekanoik asid esteri halindeki testosteron, ağızdan alındığında barsak villuslarındaki kapilerlere değil, vilusun ortasındaki lenf kapilerine (lakteal'a) geçer ve ilk geçişte karaciğere uğramadan lenf sistemi aracılığı ile sistemik dolaşıma girer; bu nedenle ağız yolundan da etkilidir.



R= $COCH_2CH_3$ testosteron propiyonat

R= $CO(CH_2)_4CH_3$ testosteron izokaproat

R= $CO(CH_2)_5CH_3$ testosteron enantat

R= $COCH_2CH_2C_5H_9$ testosteron sipionat

R= $CO(CH_2)_4CH_3$ testosteron dekaonat

R= $CO(CH_2)_9CH_3$ testosteron undekaonat

Şekil 81.2: Testosteronun 17β-yağ asidi ester türevleri

Testosteron propiyonat, steril yağlı solüsyon veya suda süspansiyon halinde bulunur; **intramüsküler injeksiyonla uygulanır.** Etkisi 2–3 gün kadar sürer. Haftada 75–150 mg dozunda üç keze bölünerek verilir. **Testosteron fenilpropiyonat**'ın etkisi daha uzun sürer. Yağdaki steril solüsyonu kullanılır; intramüsküler injeksiyon suretiyle haftada bir veya iki haftada bir uygulanır. **Testosteron sipiyonat** (siklopentilpropiyonat), bundan önceki estere birçok bakımdan benzer; fakat etki süresi daha uzundur. Ayda bir veya iki kez 200–250 mg dozunda i.m. injekte edilir. **Testosteron enantat** (heptanoat), uzun etki sürelidir; diğer esterler gibi bunun da yağdaki solüsyonu kullanılır. 2–4 haftada bir intramüsküler injekte edilir. Bir kezlik mutad dozu 100–400 mg arasındadır. En uzun etki süreli yeni bir ürün **testosteron busiklattır**; sudaki süspansiyonu 1000 mg i.m. injekte edilir; etkisi 4 aya kadar sürer.

Bazı uzun etkili injeksiyonluk depo testosteron esteri müstahzarları, **ester karışımı şeklinde** yapılmışlardır. Bunun örneğin "Sustanon 250" adlı müstahzardır. Bu, 1 ml

sıvı yağ içinde bir kısa etkili (30 mg testosteron propiyonat), bir orta etki süreli (60 mg testosteron fenilpropiyonat) ve bir veya iki uzun etkili ester (100 mg testosteron dekanoat ve 60 mg testosteron izokaproat) içerir. Derin i.m. injeksiyonla, androjen eksikliği durumlarında replasman tedavisi için 3 haftada bir ml (toplam 250 ml testosteron esteri) uygulanır.

Füzyon ve sıkıştırma suretiyle hazırlanan ve testosterondan başka yardımcı bir madde içermeyen 100 mg'lık testosteron implantları karın veye uyluk derisinin iç yüzünde deri altına implante edilmek suretiyle kullanılabilir. Plazmada uzun süren ve oldukça yüksek seyreden testosteron düzeyi oluşturur. Genellikle 4–5 ayda bir uygulanır. Bu tür uygulama Türkiye'de yapılmaz.

Testosteron undekanoat: Yukarıda belirtildiği gibi ağız yolundan biyoyararlanımı yeterli derecede olan esterdir; oleik asid içinde süspansiyonunu içeren kapsül şeklinde günde 2 kez 60–120 mg dozunda verilir.

Metiltestosteron: Testosteron'un 17α–metil türevidir. Karaciğerde testosterona göre daha yavaş inaktive edildiği için ağız yolundan uygulanabilir; bu özelliği nedeniyle testosterona üstünlük gösterir. Fakat bu yoldan verilmesi karaciğer fonksiyonlarını bozma olasılığını artırdığından bu üstünlüğün pratik önemi yoktur. Bazı ülkelerde kulanımdan kaldırılmıştır. Ancak Türkiyede preparatı vardır. Androjen eksikliği ve hipogonadizme eşlik eden erkek kısırlığında replasman tedavisi için ağızdan, günde 25–50 mg dozunda kullanılır. Kadınlarda günlük dozu 5–20 mg'dır.

Mesterelon: Androjenik etki gösteren, fakat gonadotropinlerin salgılanmasını pek inhibe etmeyen bir testosteron türevidir. Erkekte androjen eksikliği durumlarında ve hipogonadizme bağlı kısırlığın tedavisinde replasman tedavisi için ağızdan günde 75–100 mg dozunda kullanılır.

Danazol: 17α–Etinil testosteron (etisteron)'un zayıf androjenik etkinlik gösteren bir türevidir. **Atipik bir androjenik** ilaçtır; güçlü **antigonadotropik** etkinlik gösterir. Ön hipofizden FSH ve LH salgılanmasını baskılar. Ayrıca androjenlerin, projestojenlerin ve estrojenlerin hedef hücrelerdeki reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder; bu hormonların sentezini de azaltabilir. Antiestrojenik ve antiprojestojenik etkisi görece belirgindir. Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 4.5 saat kadardır.

Endometrioz tedavisinde ve memenin selim fibrokistik hastalığında yüksek terapötik etkinlik gösterdiğinden bu iki durumda kullanılır. Birinci indikasyonda hastalığın ağırlığına göre günlük doz 200 mg ile 800 mg arasında değişir; ağız yolundan günde 2–4 kezde verilir. İkinci indikasyonda günlük doz, hastalığın ağırlığına ve alınan yanıta göre günde 100 mg ile 400 mg arasında değişir ve iki kezde verilir. Memelerdeki bazen şiddetli olabilen ağrıyı ve duyarlığı giderir. Herediter anjiyoödemin ve erkeklerde jinekomastinin tedavisinde de kullanılır.

Danazol, **idiyopatik otoimmun trombositopenik purpurayı** düzeltir. Bunun nedeni, makrofajlarda ve kandaki monositlerde trombositleri bağlayan antitrombositik antikor (IgG) reseptörlerinin sentezini azaltmasıdır. Adı geçen spesifik antikorlar ile kaplı trombositleri makrofajlar ve monositler yutarak tahrip ederler. Bu ilaç myeloid ana hücrelerin bozukluğuna bağlı heterojen prelösemik bir kan hastalığı olan **myelodisplazi**'nin tedavisinde de kullanılır. Ayrıca faktör VIII ve faktör IX düzeyini yükselttiğinden **klasik hemofili ve Christmas hastalığının** tedavisinde ağızdan erişkinlerde günde 600 mg dozunda uygulanır.

Yan tesirlerinin bir kısmı diğer androjenlerinkilere benzer. Sarılık yapabilir; karaciğer fonksiyon testlerini bozabilir. Çeşitli hematolojik ve metabolik bozukluklar yapabilir. Gebelerde kullanılmamalıdır.

Jestrinon: Farmakolojik etkileri yönünden danazola yakından benzer. Endometrioz tedavisinde kullanılır. Menstrüel siklusun ilk gününden başlayarak haftada iki gün (haftanın aynı günleri) ağızdan 2.5 mg veriliyor. Genellikle 6 aylık uygulama yapılır. Androjenik nitelikte yan tesirler yapar.

ANDROJENLERİN KULLANILIŞI

Androjenik ilaçlar aşağıdaki indikasyonlarda kullanılır.

Erkeklerdeki hipogonadizme ve hipopitüvitarizme eşlik eden androjen eksikliğinde replasman (yerine koyma) tedavisi: Androjenlerin en önemli indikasyonlarıdır. Hipogonadizm (primer gonadal yetmezlik), **puberteden önce** oluşmuşsa, androjen tedavisi normal kimsedeki puberte yaşına (15–17 yaş) kadar tehir edilir. Hipofizde bozukluk yoksa bu sırada büyüme normaldır, hatta aşırı derecededir; fakat doğal olarak puberte oluşmaz. Bu durumda genellikle 4–6 ay süre ile, uzun etkili testosteron esterleri i.m. uygulanarak tedavi yapılır. Sonra tedavi süresine eşit bir interval boyunca ilaç verilmez; bu sırada tedaviden alınan sonuç değerlendirilir. İlk kür olumlu bulunmuşsa ikinci bir kür yapılır. Testisler tamamiyle harap olmuşsa 2–3 yıl süren bir tedavi uygulanır. **Prepubertal hipogonadizm** olgularında yukarıda belirtilen programa göre, testosteronun yüksek dozda (testosteron sipiyonat veya enantat 1–2 haftada bir 200 mg) kullanılması gerekir; buna karşın seksüel bakımdan tam bir olgunlaşma meydana gelmeyebilir. Ancak, ilk kür esnasında dozun ilk aylarda ufak tutulması ve giderek artırılması, kısa zamanda epifiz plaklarının kapanmasını ve büyümenin durmasını önleme bakımından gereklidir. Puberte gerçekleştirildikten sonra, doz azaltılarak kronik idame tedavisi uygulanır.

Puberteden sonra gelişen hipogonadizm halinde seks organlarının küçülmesini ve diğer sekonder seks karakteristiklerinin kaybolmasını önlemek için kullanılırlar. Bu durumda nisbeten ufak dozda testosteron ile devamlı tedavi yapılır; bu amaca en uygun olan bir yaklaşım ağız yolundan mesterelon ve fluoksimesteron verilmesidir.

Hipopitüvitarizme bağlı (ikincil) hipogonadizm halinde tedaviye kortikosteroidler ve tiroid hormonu da ilave edilir. Çocuklarda androjen tedavisi için puberte yaşı bek-

lenir. Erkek çocuklarda androjenler başlangıçta ufak dozda uygulanır. Kızlarda androjenlerle birlikte estrojen ilaçlar da verilir. Sadece gonadotropin eksikliği gösteren olgularda androjenler yerine gonadotropinler veya klomifen ile de tedavi yapılabilir.

Hipopitüvitarizmde androjen tedavisi normal seksüel gelişmeyi sağlar, seksüel performansın normalleşmesine karşın fertilite olmaz; bunu sağlamak için gonadotropin veya pulsatil GnRH tedavisi gerekir.

Bünyesel (konstitüsyonel) büyüme ve puberte gecikmesi: Hipogonadizm veya benzeri bir neden olmadığı halde büyümenin ve pubertenin gecikmesi durumudur. Normal çocukların yaklaşık % 2.5'unda olur ve genellikle ailesel bir özelliktir. Hipogonadizmde boy genellikle normal olduğu halde, bu durumda boy kısadır ve kemik yaşı kronolojik yaşın birkaç yıl gerisinde kalmıştır; bu son özellik, sözkonusu durumu, belirtilen iki yaş türünün fark göstermediği **genetik kısa boyluluktan** ayırt etmeye yarar. Bu çocuklarda tedavi edilmeseler bile puberte ve hızlı büyüme, genellikle 18 yaşından önce başlar; fakat ailenin endişesi ve baskısı tedavi yapılmasını gerekli kılar. Tedavi için erkek çocuklarda androjenik ilaçlar kullanılır. Tedaviye başlama için, hastanın kemik yaşıma göre 12 yaşı geçmiş olması ve kemik yaşının kronolojik yaşın en az iki yıl gerisinde kalması esas alınır. Altı ay ara ile 2 kez ve her biri 3–6 ay süren oral veya parenteral testosteron türevleri veya anabolik steroid ilaç uygulaması yapılır; bazı olgularda bir kezlik uygulama yeterli olur. İlacın dozunun erken epifiz kapanmasına yol açacak kadar fazla olmaması gerekir. Hızlı büyümenin başlamış olması tedavinin amacına vardığını gösterir; idame için ilaca gerek yoktur. Bu ilaçlar kızlarda da etkilidirler; fakat bunlarda virilizasyon yapma sakıncaları nedeniyle androjenlerle tedaviden mümkün olduğu kadar kaçınılır ve dozlar erkek çocuklardakinden daha küçük tutulur.

Büyüme hormonu eksikliği: Puberte öncesi dönemde büyüme hormonu eksikliği nedeniyle büyümesi yavaş olan çocuklarda büyüme hormonu tedavisi ile alınan sonuçlar yeterli olmazsa puberte yaşına gelindiğinde bu hormonla birlikte androjenik veya anabolik steroid kullanılır. Bu iki türden ilaç, lineer büyüme üzerinde sinerjistik etkileşme gösterirler.

Erkek "klimakteryumu": Erkeklerde ileri yaşta libido ve seksüel performansta azalma gelişebilir. Fakat kadınlarda görülene benzer bir klimakteryum olmaz. Seksüel etkinlikteki azalmanın testisin endokrin fonksiyonundaki azalmadan ziyade, sinir dokusunun yıkımına bağlı olması olasıdır. Bu durumda androjen tedavisi gereksizdir.

Erkeklerde orşiektomi veya cerrahi travma sonucu plazma testosteron düzeyinin ani olarak azalması halinde, klimakterik kadınlarda görülen sıcak basması (flushing) meydana gelebilir; bu durum androjenik ilaçlarla yerine koyma yapılarak tedavi edilebilir.

Erkekte ereksiyon yetmezliği (erektil disfonksiyon): Seksüel dürtü ile ereksiyonun olamaması veya yeterince gerçekleşememesi (impotans) erkeklerde yaşlanma ile artar. 65 yaşındakilerde, 40 yaşındakilere kıyasla 10 kezden fazla bir oranda meydana geldiği bildirilmiştir. Çeşitli nedenlere, bu arada vasküler, nörojenik ve endokrin bozukluklar gibi organik nedenlere ya da psikojenik bozukluklara bağlıdır. Ayrıca bazı ilaçlarla tedavinin yan tesiri olarak meydana gelir ve tedaviyi kesince geçer. Organik nedene bağlı olgularda, diabete bağlı otonomik nöropati ve kavernöz cisimlerde geri-dönüşsüz dejeneratif vasküler hastalık başta gelen nedenlerdir. Olguların önemli bir bölümünde **psikojenik erektil disfonksiyon** rol oynar. Diabet–dışı endokrin bozukluğa bağlı olgu oranı % 5'ten az olarak bildirilmiştir; bunlarda androjen eksikliği ve hiperprolaktinemi başta gelen nedenlerdir. Androjen eksikliğinde androjen replasman tedavisi yapılır; hiperprolaktinemiye bağlı olguların ilaçla tedavisinde bromokriptin ve benzeri dopaminerjik agonistler kullanılır. Psikojenik kaynaklı olgularda psikoterapi yapılır.

Söz konusu indikasyonda halen ağızdan **sildenafil, tadalafil** ve **vardenafil** gibi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ile tedavi en tercih edilen yaklaşımdır. Bu ilaçlara ve onların çıkmasından önce revaçta olan intrakavernozal veya intrauretral vazodilatör ilaç uygulanmasına 39. Konuda değinilmiştir. Aynı amaçla **sublingual apomorfin** de kullanılabilir (bkz. 98. Konu).

İmpotansın hipogonadizme bağlı olması durumu dışında androjenlerin tedavide yeri yoktur. Spermatojenez bozukluğu varsa yine aynı kural geçerlidir.

Ejakülasyon yetmezliği: Bu durumda (anejakülasyon yani ejakülasyon olmaması veya retrograd ejakülasyon dahil), diyabete bağlı otonomik nöropati dışında endokrin bozuklukların birincil bir rolü yoktur; ancak ereksiyon yetmezliğine bağlı olan ikincil olgularda bu bozukluklar rol oynayabilirler. Post–transuretral prostatektomi, kolon cerrahisi ve retroperitoneal lenf düğümü diseksiyonu gibi cerrahi girişimlere bağlı olarak da gelişebilir. Bu durumda semptomatik tedavi için veya yardımlı fertilizasyon amacıyla sperm boşalması sağlamak için trisiklik antidepresanlar ve sempatomimetik ilaçlar kullanılabilir.

Anemi: Aplastik anemi, neoplastik hastalıklar sırasında oluşan anemiler ve çeşitli nedenlere bağlı refrakter anemilerde (sideroblastik anemi, myelofibrozise bağlı anemi ve kronik böbrek yetmezliğinde gelişen anemi gibi) yüksek dozda androjen veya anabolik steroidlerle tedavi yapılabilir. Terapötik etki androjenlerin böbrekte eritropoietin üretimini artırmasına bağlıdır. Günümüzde **rekombinant eritropoietin** (epoetin) ile tedavi yukarıda belirtilen indikasyonlarda androjenlerin yerini almıştır (bkz. 94. Konu). En başarılı sonuçlar kadın ve çocuklardaki aplastik anemilerde alınır. Üç aylık tedaviye yanıt vermeyen olgularda ilaç kesilmelidir.

Osteoporoz ve herediter anjiyoödem: Anabolik etkileri ve Ca^{2+} retansiyonu yapmaları nedeniyle, androjenler osteoporoz profilaksi ve tedavisinde kullanılabilir (bkz. 80. Konu). Ancak bu indikasyonda bifosfonatlar, kalsitonin, raloksifen kalsitriol, estrojen replasmanı ve diğer ilaçlar tercih edilir.

C1 (kompleman 1) inhibitörü olan bir α–globülinin eksikliğine bağlı ve öldürücü olabilen nadir bir hastalık olan **herediter anjiyoödem** tedavisinde androjenler kullanılabilir. Adı geçen inhibitörün sentezini artırmak suretiyle etkili olurlar. Danazol, klasik androjenik ilaçlara göre daha etkili olduğu için ve androjenik yan tesirleri daha az olduğu için tercih edilir.

Diğer indikasyonlar: Overlerin çıkartılması sonucu cerrahi menopoza sokulmuş ve estrojen replasman tedavisi gören kadınlarda gelişen seksüel istekteki azalmayı (hipoaktif seksülel istek bozukluğu/"hypoactive sexual desire disorder") düzeltmek için testosteron TTS kullanılabilir.

Androjenlerin yan tesirleri

Androjenlerin en önemli yan tesirleri, çocuk ve kadınlarda belirgin şekilde ortaya çıkan ve **maskülinizasyon veya virilizasyon** diye nitelendirilen aşağıdaki bir dizi yan tesirlerdir: ses kısıklığı, daha sonra ses kalınlaşması, yüzde ve vücudun diğer kısımlarında kıllanma, saç dökülmesi, yüzde akne oluşumu ve klitoris hipertrofisi. Bu değişiklikler, eskiden meme kanserinin tedavisinde yapıldığı gibi, yüksek dozda testosteron ve diğer androjenler verildiğinde belirginleşir. Tedavi uzun sürmüşse meydana gelen değişiklikler irreversibl nitelikte olur. Kadınlarda gonadotropin salgılanmasının inhibisyonu nedeniyle, menstrüasyon bozuklukları ve amenore oluşturabilirler. Erkeklerde prostatı büyütürler; prostat kanseri riskini artırma potansiyelleri vardır.

Çocuklarda, maskülinizasyon belirtilerinden başka, epifiz plağının çabuk kapanması sonucu **büyümenin erkenden durmasına** neden olabilirler; çocuk cüce kalabilir. Seksüel gelişme bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu nedenle hipogonadal erkek çocuklarda androjen tedavisine 13 yaştan önce başlanılması tavsiye edilmez. Gebe kadınlara androjen veya anabolik steroid verilmesi fötusta maskülinizasyon belirtilerine neden olabildiğinden, onlarda kullanılmaları kontrindikedir.

Testosteron ve diğer androjenler ile tedavinin başlangıcında sık bir şekilde **spontan ereksiyon** ve **priapizm oluşabilir;** bu durum hastayı rahatsız edebilir. Tedavinin başlangıcında daha sık görülür; sonra azalma gösterir. Androjenler ciltte yağ bezlerinin büyümesini ve salgılamasını stimüle ederek **akne** oluştururlar; bu etki erişkinlerde pek belirgin değildir. Agresif davranış, mani, emosyonel labilite ve depresyona neden olurlar. Bu üç yan tesir doza yakından bağımlıdır. Doz artmasına paralel olarak insidens ve şiddetleri artar.

Su ve tuz tutulması, androjenlerin diğer bir önemli yan tesirini oluşturur. Bunun sonucu **ödem** ve vücut ağırlığında artma olur. Bu tür ağırlık artması, anabolik etkiye bağlı olandan ayırt edilmelidir. Ödem ve ağırlık artması eskiden kanser tedavisinde yapıldığı gibi yüksek dozda androjen verildiğinde belirgin derecede olur. Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, böbrek bozukluğu ve karaciğer sirozu gibi ödem eğilimi bulunan durumlarda androjenlerin sözkonusu yan tesiri hastalık belirtilerini artırır. Bu yan tesirin tedavisi için diüretik ilaçlardan yararlanılabilir.

Kolestatik sarılık, 17α–metil grubu içeren androjenik ve anabolik ilaçları alanlarda ortaya çıkabilir (metiltestosteron, fluoksimesteron, oksimetolon, stanazolol, metandrostenolon gibi); fakat testosteron veya esterlerini alanlarda görülmez. Androjenik etkisi olmayan 17α–metil'li diğer steroidler de kolestatik sarılık yaparlar. Bu durumda, safra kanalikküllerinde ve karaciğer lobüllerinin santral kısmında safra stazı vardır; parenkima hücrelerinde zedelenme belirtileri bulunmaz. Kanda bilirubin düzeyi yanında serum alkalin fosfataz ve SGOT düzeyi de yükselir. BSP itrah hızı yavaşlar. Sarılığın ve karaciğerdeki bozukluğun derecesi, steroidin dozu ile orantılıdır. Sarılık ilaç kesilince geçer, geri-dönüşsüz bozukluk bırakmaz. Kanda DDL kolesterolu düzeyini yükseltirler ve YDL kolesterolu düzeyini düşürürler; uzun süre kullanıldıklarında, böylece **ateroskleroz riskini** artırırlar. Hipertansiyona eğilim yaratırlar.

17α–metil'li steroidler 3–4 hafta süre ile kullanılıp aynı süre kadar kesilmek suretiyle intermitent şekilde uygulanırlarsa sarılık yapma olasılığı azalır. Bu ilaçlar karaciğer hastalığı olduğu bilinen kimselerde kullanılmamalıdır.

Yüksek dozda ve uzun süre 17α–metil'li androjenik veya anabolik steroidlerle tedavi edilen hastalarda nadir de olsa selim **karaciğer tümörü ve karaciğer kanseri** veya karaciğer içine **kanama** oluştuğu bildirilmiştir. Bu ilaçlarla karaciğer kanseri arasındaki ilişki kesinlikle gösterilmiş olmamakla beraber gereksiz yere yüksek dozda kullanılmalarından sakınmak gerekir.

Androjenik ve anabolik steroidler, yüksek dozda daha belirgin olmak üzere gonadotropin salgılanmasını azaltarak **spermatojenezi inhibe ederler;** azoospermi ve buna bağlı geçici kısırlık yapabilirler. Örneğin haftada veya iki haftada bir 200 mg i.m. testosteron enantat injeksiyonu deneklerin yaklaşık 2/3'ünde 1–6 ay içinde geçici azoospermi oluşturur. Ayrıca, androjenik etkinliği fazla olmayan anabolik stroidler, testosteron salgısını inhibe etmek suretiyle libido azalması ve impotans oluşturabilirler; testis atrofisine ve kısırlığa neden olabilirler. Yüksek dozda verilen testosteron vücutta kısmen estradiol ve diğer estrojenlere dönüşmesi nedeniyle jinekomasti yapabilir.

Kemik iliğinde eritropoietin yapımını artırdıkları için kanda **eritrositoza** neden olurlar. Karaciğerde SHGB, tiroksin–bağlayan globulin ve kortikosteroid bağlayan globülin üretimini azaltırlar; bunların plazma düzeyini düşürürler. Bu nedenle serum total T_4, T_3 ve kortizol konsantrasyonunu azaltabilirler; fakat bu hormonların serbest fraksiyonlarının düzeyi normal kalır.

Androjenler, kanın fibrinolitik etkinliğini ve bazen antitrombin III etkinliğini artırdıklarından hemodiyaliz yapılan hastalarda sorun yaratabilirler. Oral antikoagülanların etkisini potansiyalize edebilirler. Sublingual tablet halinde kullanılan metiltestosteron ağızda tahriş sonucu stomatit oluşturabilir.

Dikkatli olunması gereken durumlar ve kontrindikasyonları

Androjenler **prostat hipertrofisi** olan hastalarda prostatın daha da büyümesine ve uretra üzerindeki baskısının daha da artmasına neden olurlar. **Prostat kanserinin** gelişmesini hızlandırırlar ve gizli durumdaki kanserin alevlenmesine yol açarlar. Prostatla ilgili bu durumlarda androjenik steroidler verilmemelidir. Fötus üzerindeki virilizasyon yapıcı etkileri nedeniyle, yukarıda belirtildiği gibi, **gebe kadınlara** verilmemelidir. Emziren kadınlarda da kullanılmazlar. Prepubertal çocuklarda daha dikkatli bir şekilde kullanılmalıdırlar. Sıvı ve tuz tutulmasına neden olduklarından kalp yetmezliği eğilimi olanlarda, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, epilepsi ve migrenli hastalarda yakından izleme yapılarak kullanılmalıdır, mümkünse hiç kullanılmamalıdır. Diğer kontrindikasyonlar hiperkalsemi, iskelet metastazı yapmış kanser olguları (hiperkalsemi riski nedeniyle) ve primer karaciğer tümörüdür.

II. Anabolik Steroidler

Androjenik etkinliğine oranla anabolik etkinliği fazla olan, bu arada çocuklarda ve kadınlarda daha az virilizasyon yapan ilaçlardır. Anabolik etkinliğin başlıca göstergeleri, protein sentezinin stimülasyonu, çizgili kas kitlesinin erkeğe özgü boyut ve güçte sürdürülmesi ve gelişme çağındaki insan veya besiye alınmış hayvanlarda uygulandığında somatik büyümenin hızlandırılmasıdır.

Anabolik steroidlerin anabolik/androjenik etkinlik oranları ilaçlar arasında farklılık gösterir. Bu ilaçların androjenik ve anabolik etkinliklerinin kantitatif şekilde karşılaştırılması, **kastre edilmiş erkek sıçanlarda** yapılır. Bunlarda androjenik etkinliğin göstergesi, vesicula seminalis'in veya ventral prostatın ağırlığının artmasıdır. Anabolik etkinliğin göstergesi ise musculus levator ani (MLA)'nın ağırlığının artmasıdır. MLA, erkek sıçanlarda gelişmiş olan sekse bağımlı bir kastır; hormonlara yanıtı bakımından diğer çizgili kaslardan ayrılır. Söz konusu karşılaştırmada esas alınan **anabolik etkinlik indeksi**ne Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. 2258).

Bazı steroidlerin daha fazla anabolik etkinlik göstermesi, onların hedef hücredeki **metabolizması ile ilgili olabilir.** Bu durum nandrolon ile gösterilmiştir. Şöyle ki erkek jenital organlarındaki hedef hücrelerde bol miktarda bulunan 5α–redüktaz enzimi, bu maddeyi 5α–indirgenmiş (dihidro) türevine dönüştürür; bu metabolitin androjenik etkinliği nandrolonun kendisininkinden düşüktür. Bu nedenle adıgeçen ilaç belirgin androjenik etkinlik yapamaz. Çizgili kaslar gibi anabolik etkinlikle ilgili hedef organların hücrelerinde 5α–redüktaz pek bulunmaz ve nandrolon daha düşük etkinlik gösteren metabolitine dönüşmez.

İlaçların anabolik etkinliklerinin **insanda kantitatif olarak karşılaştırılması** için deney hayvanında olduğu kadar tutarlı sonuç veren testler yoktur. Bu amaçla, kronik olarak kortikosteroid ilaç alan hastalardan yararlanılır; onlarda gelişen negatif azot dengesinin düzeltilmesi ve azot retansiyonu oluşması, anabolik etkinliğin bir göstergesi olarak değerlendirilir. Androjenik etkinliğin göstergesi ise, testis fonksiyonu yetersiz olan deneklerde, incelenen ilacın, ejakülatın hacim ve fruktoz konsantrasyonunu artırıcı etkinliğidir.

Anabolik etkinlik indeksinin yüksek olması, ilacın androjenik (virilizan) yan tesir oluşturma potansiyelinin zayıf olduğunu ve güçlü anabolik etki yaptığını gösterir. Böyle bir ilaç özellikle çocuklarda ve kadınlarda anabolik etki ve hatta androjenik etki oluşturmak gerektiğinde tercih edilir. Anabolik ilaçları erişkin erkeklerde kullanmak gerektiğinde virilizan yan tesirler önemli bir sorun oluşturmaz. Erişkin sağlıklı (testosteron salgısı yeterli) erkeklerde, anabolik steroidlerin sözkonusu etkisi dolayısıyla oluşturmaları beklenen çizgili kas kitlesinin büyümesi ve kas gücünün artması belirgin derecede olmaz; fakat kadınlarda belirgin olabilir. Bu nedenle anabolik steroidler aşağıda açıklandığı gibi kadın atletler tarafından fiziksel gücü ve atletik performansı artırmak için kötüye kullanılabilirler. Ancak bu, amenore ve virilizasyon gibi istenmiyen tesirler pahasına yapılır.

Bazı anabolik maddeler besi çiftliklerinde hayvan yetiştiricileri tarafından hayvanların et verimini artırmak için kullanılırlar.

ANABOLİK STEROİD TÜRLERİ

Anabolik steroidler yapıca testosteron türevi ilaçlardır. Bu türevlerin başlıca 4 çeşidi ilaç olarak kullanılır: Bu alt gruplardaki steroidlerin adları, dozları ve bazılarının anabolik etkinlik indeksleri Tablo 81.1'de gösterilmiştir.

Bu ilaçların çoğu tablet şeklinde ağızdan alınırlar. Bazılarının ester türevlerinin bitkisel yağdaki depo solüsyonları i.m. injeksiyon suretiyle uygulanırlar ve uzun süreli etki oluştururlar; daha önce belirtildiği gibi, etkinin süresi esterin türüne göre farklı olabilir. Az sayıdaki bazı steroidlerin kendilerinin (esterleşmemiş ilacın) parenteral (i.m.) veriliş için hazırlanmış olan sulu süspansiyon veya yağlı solüsyon preparatları vardır; bunların etki süresi genellikle 1–2 gündür.

ANABOLİK STEROİDLERİN KULLANILIŞI

Anabolik steroidler aşağıdaki durumlarda, çoğu zaman **periyodik** olarak kullanılırlar; genellikle 3–12 hafta süren bir kürden sonra, bu süreye eşit bir interval bırakılarak yan tesirlerin minimum düzeyde kalması sağlanır. Bu ilaçlar çocuklarda veya kadınlarda, virilizasyon yapma potansiyellerinin androjenik ilaçlara göre daha düşük olması nedeniyle, androjenik etkinliği olan bir ilacı gerektiren indikasyonlarda da kullanılabilirler. Anabolik etkinlikleri için kullanıldıkları indikasyonların çoğunda, **kalori ve protein bakımından yeterli bir diyetle birlikte kullanılmaları** optimal bir terapötik etki yapabilmeleri için gereklidir; aksi takdirde yeterli derecede kas kitlesi gelişmesi sağlanamaz.

TABLO 81.1
Anabolik steroidlerin dozları ve bazılarının deneysel anabolik etkinlik indeksleri

İlaç	Mutad dozu	Anabolik etkinlik indeksi
Nortestosteron türevleri		
Nandrolon (19–nortestosteron)		
– dekanoat	50–100 mg i.m. 3 haftada bir	2.5–4
17α–alkiltestosteron türevleri		
Dihidrotestosteron türevleri		
Metenolon		
– enantat	100 mg. i.m. 2–3 haftada bir	–
Oksimetolon	2–5 mg/kg/gün p.o.	3
Δ_5– Androstenedion türevleri		
Metandriol	50–100 mg/gün p.o	2
Diğer türevler		
Testolakton	100 mg. i.m. haftada üç kez 1000 mg/gün p.o.	–
Mejestrol asetat (projestin etkinliği gösterir)	750–800 mg/gün p.o.	–

Kronik zayıflatıcı hastalığı olanlarda (maliny tümörler, inflamatuvar kalın barsak hastalığı ve kolajen vasküler hastalık gibi inflamatuvar hastalıklar, AİDS vb. gibi) ve ağır infeksiyon, cerrahi girişim, yanıklar, travma ve antineoplastik ilaç uygulanması gibi **zayıflatıcı durumların iyileşme (nekahat) döneminde bulunanlarda** protein sentezi azalmasını ve doku proteinlerinin kaybını düzeltmek için kullanılırlar. **Patolojik zayıflama** vücut kitle indeksinin [vücut ağırlığı, kg/(boy,m)^2] 20.5'in, bazı kaynaklara göre 18.0'in altına inmesi veya normal ağırlığın %10'dan fazla azalması olarak tanımlanır. Bu durumlarda anabolik steroidler, vücut ağırlığının artmasını, kas kitlesinin ve kas gücünün normale dönmesini veya normale yaklaşmasını hızlandırabilirler. Hastanın iştahını artırabilirler ve kendini iyi hissetmesini sağlayabilirler.

Azot ve kalsiyum retansiyonu yaptıklarından **osteoporoz tedavisinde** ikinci sıra ilaç olarak yararlı olabilirler. Kemik kırıklarında kemiğin kaynamasını hızlandırabilirler. Akut renal yetmezlikte protein katabolizmasını azaltmak için kısa süreli olarak kullanılabilirler. **Hipoplastik** veya **aplastik anemiler**in tedavisinde de kullanılırlar.

Hipogonadizm'li çocuklarda başlangıçta androjen ilaç kürü yapıldıktan sonra tedavi anabolik steroidlerle sürdürülebilir. Bu durumda epifiz plağının kapanması riski azalır ve büyüme daha uzun bir süre devam edebilir. **Myotonik distrofi**de de yararlı olabilirler.

Yüksek dozda **glukortikoidlerle yapılan uzun süreli tedavide** oluşan negatif azot ve kalsiyum dengesini ve bunlara bağlı kas erimesi, güçsüzlük ve osteoporozu düzeltmek için kullanılırlar; fakat uzun süreli terapötik değerleri tartışmalıdır.

Sporcular tarafından kötüye–kullanılma (suistimal): Anabolik steroidler kas kitlesini ("kas yapıcı–body builder" etki) ve gücünü, buna bağlı olarak vücudun cüssesini artırmaları nedeniyle ve ayrıca davranış üzerindeki etkileriyle kişiyi daha agresif yapabilmeleri nedeniyle sporcular tarafından gerek antrenmanlar sırasında ve gerekse yarışmalardan önce, ekzersize dayancı ve fiziksel performansı artırmak için sürekli olarak kötüye kullanılabilirler (**doping**). Bu uygulama halterciler, güreşçiler ve Amerikan futbolu oyuncuları ile vücut yarışmasına hazırlananlar ("body builders") gibi kas gücünü sürdürmenin, cüssenin veya agresifliğin özellikle önem kazandığı alanlardaki sporcularda diğer alanlardakilerden daha çok görülür. Anabolik olarak büyüme normonu da kullanılmaktadır. Bütün bu uygulamalar etik bakımdan ve yasal bakımdan onaylanmayan uygulamalardır. Sporcular tarafından kullanılması yasaklanmış anabolik steroidlerin bazı örnekler şunlardır: nandrolon, testosteron, stanozolol, androstadienon, androstenedion, metandienon, DHEA, bolasteron, klenbuterol, trenbolon, norboleton ve 19-nor steroidler.

Sözkonusu amaç için sporcular anabolik steroidleri yüksek dozda kullanırlar ve onlarla birlikte hem kalori ve hem de proteinden zengin (günde 2–2.25 g/kg protein) yiyecek ve içecekler alırlar. Kadınlarda anabolik steroidler, daha fazla yan tesir pahasına da olsa öngörülen etkileri daha fazla oluştururlar ve fiziksel performansı daha fazla artırırlar. Erkek sporcularda ise vücutta zaten yeterli derecede var olan testosterona ilave olarak ne kadar fazla bir etki yaptıkları tartışmalıdır; ancak en azından plasebo etkisiyle morali ve sübjektif gücü yükseltebilirler. Kadınlarda uzun süre kullanılmaları amenore ve virilizasyona (ses kalınlaşması, akne, kıllanma vb. gibi) neden olur. Erkeklerde anabolik steroidler GnRH, gonadotropinler ve testosteronun salgılanmasını azaltırlar (hipogonadizm); spermatojenezi inhibe ederler ve testislerde atrofi yapabilirler; jinekomasti ve impotens yapabilirler. Öte yandan gonadotropinler ilaç olarak kullanıldıklarında testosteron salgısını artırırlar; bu bakımdan en güçlü etkisi olan **insan koryonik gonadotropini** (bkz. 84. Konu) dolaylı anabolik ilaç olarak sporcular arasında popüler olmuştur.

Anabolik steroidlerin erkekte ve kadında uzun sürede kalp–damar sistemi üzerinde yan tesirleri olup olmadığı belli değildir; ancak kan lipoproteinleri üzerindeki etkileri dikkate alınırsa, ateroskleroz gelişmesini hızlandırma, inme ve myokard infarktusu insidensini artırma potansiyelleri vardır. Hipertansiyon eğilimi yaratabilirler.

Sportif karşılaşmalardan önce sporcuların anabolik steroid ilaç alıp almadıkları, idrardaki metabolitlerini gösteren kimyasal testlerle ortaya konulabilir. Bu önlemlere karşı, sporcular sadece testosteron içeren preparatları kullanmak suretiyle doping yapabilirler; bu durumda testlerde testosteron metabolitlerinin pozitif çıkması testin pozitif olduğunu göstermez. Dışardan testosteron alınıp alınmadığı, idrarda ya "testosteron/epitestosteron (testosteron öncülü)" oranını veya "testosteron/LH" oranını ölçmek suretiyle ortaya çıkarılabilir. İlk oranı düzeltmek için, doping yapanlar epitestosteron alarak gizleme yapabilirler. Sözkonusu kontrol nedeniyle sporcular sportif karşılaşma öncesinde bu ilaçları almasalar bile ondan önce antremanlar sırasında almış ve ilacı karşılaşmadan uygun bir süre önce kesmiş olabilirler. Jinekomastiyi önlemek için tamoksifen kullanabilirler.

Anabolik steroidler yarış hayvanlarında veya et verimini artırmak ve hızlandırmak için kasaplık hayvanlarda da kötüye kullanılabilirler.

Yan tesirleri: Zayıf da olsa androjenik etkinlik gösterdiklerinden testosteronunkilere benzer yan tesirler gösterirler. Sporcularda korkulan bir yan tesiri, bazen tendon kopması yapabilmeleridir.

İlaç etkileşmeleri ve laboratuvar testlerine etkileri: 17α–alkilli androjenler ve anabolik steroidler, kumarin ve indandion türevi oral antikoagülanları potansiyelize ederler ve kanama riskini artırırlar. Söz konusu ilaçları olan hastalarda bu steroidlerle tedaviye başlandığında veya tedavi kesildiğinde oral antikoagülan dozunun yeniden ayarlanması gerekir. Anabolik steroidler kan şekeri düzeyini azaltabilirler ve sulfonilürelerin metabolizmasını inhibe edebilirler. Bu nedenle oral antidiyabetiklerin dozunun azaltılması gerekebilir.

Androjenler TBG düzeyini düşürürler; bu nedenle total tiroid hormonu düzeyini azaltırlar, fakat serbest hormon düzeyini etkilemezler. Kanda fibrinolitik etkinliği artırırlar, hematokriti ve serum haptoglobülin düzeyini yükseltirler.

Diğer anabolik ilaçlar: Bunlar içinde en fazla denenmiş olanı (özellikle AİDS hastalarındaki kaşeksiyi önleme bakımından), bir sentetik projestin olan **mejesterol asetat**'tır; ağızdan günde 750–800 mg verilir. Esrarın etkin maddesi Δ^9–THC'nin sentetik şekli olan **dronabinol** da AİDS hastaların belirtilen amaçla kullanılmak üzere A.B.D.'de onaylanmıştır. Ağızdan günde 2 kez 2.5 mg verilir. Her iki ilaç da iştahı artırır; ancak mejestrol asetat AİDS'lilerde kilo almaya neden olduğu halde, dronabinol sadece kilo kaybını yavaşlatır. Sentetik büyüme hormonu da kilo alma sağlar; ancak büyüme bozukluğunda kullanılan replasman dozunun üstündeki dozlarda kullanılması gerekir; bu çok pahalı, gereksiz bir uygulamadır. AİDS, tüberküloz ve benzeri kronik infeksiyonlardaki zayıflamada rol oynadığı ileri sürülen bir sitokin olan tümör nekroz faktörü–α (TNF–α) sentezini inhibe eden ve serum TNF–α düzeyini düşüren **pentoksifilin** (ağızdan 400 mg günde 3 kez) ve gebelerde çok güçlü teratojen olan (bkz. 12. Konu) **talidomid** (ağızdan günde bir kez) kilo kaybını yavaşlatır veya kilo almaya neden olabilir. Talidomidin erkek tarafından alınmış olması bile sperma sıvısı içinde gebe kadının jenital kanalına giren ilaç nedeniyle dolaylı olarak teratojen etki riski yaratabilir.

III. Antiandrojenik İlaçlar

Testosteron ve diğer androjenik hormonların etkinliğinin azaltılması gereken durumlarda, antiandrojen etkisi olan ilaçlardan yararlanılabilir. Bunlar prostat kanserinin tedavisi, erkeklerde aşırı seksüel dürtünün (hiperseksüalitenin) azaltılması, testosteron tedavisine bağlı yan tesirlerin veya aşırı derecede androjen hormon salgılanmasına bağlı belirtilerin (örneğin kadınlarda oluşan virilizm ve hirsutizmin) düzeltilmesi gibi amaçlarla kullanılabilirler. Aşağıda yazılı ilk 3 ilaç yüksek fiyatlıdır.

Siproteron asetat: Bir steroid olan siproteron hedef organlarda testosteron reseptörlerini kompetitif bir şekilde bloke etmek suretiyle antiandrojenik etki yapar. Gerçekte parsiyel agonisttir; zayıf androjenik etkinlik de gösterir. Ayrıca glukokortikoid etkinliği de vardır. Asetat türevinin, belirgin projesteron benzeri etkinliği vardır; o nedenle, ayrıca ön hipofizden LH ve FSH salgılanmasını inhibe etmek suretiyle de antiandrojenik etki yapar. Siproteron asetat'ın antiandrojenik etki gücü, siproteronun kendisine göre yaklaşık üç kez daha fazladır. Libidoyu ve spermatojenezi azaltır.

Siproteron asetat, gonadotropin salıverici hormon (goradorelin) analoglarına yanıt vermeyen metastazlı prostat kanseri tedavisinde kullanılır. Ayrıca sözü edilen analoglarla yapılan tedavinin başlangıcında ortaya çıkan kanser dokusundaki alevlenmeyi engellemek için de kullanılır.

Siproteron asetat, kadınlarda göreli testosteron üstünlüğüne bağlı olarak gelişen **akne**nin, oral antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen refrakter ve ağır olgularında bir estrojenle birlikte kullanılır. Estrojen, antiandrojenik etkinliği nedeniyle siproteron asetat'ın aynı yöndeki daha güçlü olan etkinliğini artırır. Antiandrojenik etkinliği nedeniyle, ciltteki yağ bezlerinin akne oluşmasına yol açan aşırı sebum salgısını azaltır. Siproteron asetatın projesteron–benzeri etkisi nedeniyle, estrojenle kombinasyonu kontraseptif etkinlik de gösterir. Siproteron asetat, erkek fötüs üzerinde feminizasyon yapma potansiyeli nedeniyle teratojenik sayıldığından, bu ilacı kullanan kadınlarda gebelik olasılığının ortadan kaldırılmış olması önemlidir. Siproteron asetat ve etinil estradiol içeren bir müstahzar (Diane), sözkonusu dermatolojik indikasyon için Türkiye dahil bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Bu kombinasyon akneli erkeklerde kullanılmaz. Siproteron **hirsutizm'in tedavisi**nde de kullanılır.

Hiperseksüalitesi ve sapık seksüel dürtüsü **(parafilia)** nedeniyle kadınlara ve çocuklara tecavüzden sabıkalı suçluların tedavisi için siproteron asetat günde 100–200 mg dozunda ağızdan verilerek kullanılmış, seksüel dürtüyü ve gücü 10–14 gün içinde hemen hemen tamamiyle ortadan kal-

dırdığı bulunmuştur. Bu indikasyonda psikoterapi ve davranışsal terapi ile birlikte uygulanmalıdır.

Siproteron asetat, spermatojenezi durdurur ve erkekte geçici kısırlık yapar. Yorgunluk, bitkinlik, nadiren jinekomasti ve galaktore, yüksek dozda sarılık, hepatit ve karaciğer yetmezliği yapabilir. Sıçanlarda teratojenik etki yaptığı karaciğerde tümör oluşturduğu ve köpeklerde meme kanserine neden olduğu saptanmıştır.

Flutamid: Steroid–olmayan tam bir testosteron reseptör blokörüdür; ayrıca hedef hücreye testosteron uptake'ini önleyebilir. Siproteron asetattan kitlesine göre iki kez daha güçlüdür. Hidroksilli metaboliti (hidroksi–flutamid) ana bileşiğe göre daha fazla etkinlik gösterir. Ağız yolundan günde üç kez 250–500 mg verilir. Başlıca kullanılış yeri GnRH analoglarına yanıt vermeyen metastatik **prostat kanseridir.** Hormonal tedaviye refrakter prostat kanseri olgularında kemoterapötikler kadar etkili bulunmuştur. Ayrıca prostat kanserlilerin GnRH analogları ile tedavisinin başlangıcında aşırı testosteron salıverilmesine bağlı olarak meydana gelen **alevlenmenin ("flare") önlenmesi için,** bu ilaçlarla birlikte kullanılır.

En sık görülen akut yan tesiri bulantı ve kusmadır. Diyare, halsizlik, kaşıntı, iştah artması, uykusuzluk yapabilir; karaciğer zedelenmesi yapma potansiyeli vardır. Libidoyu azaltır. Hastaların yarıya yakınında jinekomasti ve memelerde duyarlık yapar; galaktore gelişebilir. Genellikle reversibl olan karaciğer bozukluğu yapabilir; buna bağlı olarak serum transaminazları ve bilirubin düzeyleri yükselebilir.

Bikalutamid: Non–steroidal nitelikte bir testosteron reseptör antagonistidir. Rasemik şekildedir ve etkin steroizomeri R şeklidir; bu izomerin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 7 gündür. Bikalutamid karaciğerde oksidlenmek ve glüküronatlanmak suretiyle metabolize edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda (%96) bağlanır; varfarinin bağlanmasını azalttığı için birlikte alınırsa onun etkinliğini artırabilir. Ağızdan günde bir kez 50 mg dozunda verilerek, **ilerlemiş prostat kanserinin** tedavisinde, orşiektomi veya farmakolojik kastrasyon (GnRH analogları) ile birlikte kullanılır. Türkiye dışında, metastazsız lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri tedavisinde tek başına veya diğer ilaçlara yardımcı olarak günde 150 mg'lık tek dozunda kullanılmak üzere indikasyon almıştır. Bu kullanılış geniş klinik denemelerle desteklenmiştir. Yan tesirleri flutamidinkine benzer; onun gibi karaciğerde zedelenme yapma potansiyeli vardır; serum transminazları izlenmelidir. Jinekomasti ve sıcak basması yapar.

Finasterid: 5α–Redüktaz enziminin prostat ve diğer erkek jenital kanal yapılarında egemen formu olan **tip 2 şeklini** selektif olarak kompetitif bir biçimde inhibe eden azotlu bir steroiddir. Enzimin saçlı deri dahil ciltte egemen olan tip 1 şeklini o kadar inhibe etmez.

Ağız yolundan verildiğinde mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Karaciğerde enzimatik inaktivasyonla elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 6–8 saat kadardır; ancak biyolojik yarılanma ömrü daha uzundur ve kesildikten sonra etkisi 2 haftaya kadar devam eder. Jenital kanalla ilişkili yapılarda testosteronun dihidrotestosterona (DHT'ye) dönüşümünü azalttığı için DHT'nin prostattaki düzeyini yaklaşık % 90 ve serumdaki düzeyini % 63–78 oranında düşürür. Serum LH konsantrasyonunu biraz (% 15 kadar) artırır. Prostat dokusunda aktif hormon şekli DHT olduğundan, orada testosteron konsantrasyonunu yaklaşık 7 kez artırmasına karşın tonik androjenik hormon etkinliğini azaltır.

Selim prostat hipertrofisinin palyatif tedavisinde kullanılır. Bu olgularda büyümüş prostat kitlesini % 20'ye yakın bir oranda azalttığı bildirilmiştir. İdrar akım hızında benzer oranda bir artma yapar ve diğer obstrüktif semptomları düzeltebilir. Semptom indeksini (skorunu) düşürür. Sperma sıvısı hacmini azaltır; fertiliteye dokunmadığı gözükmektedir. Günde bir kez 5 mg dozunda ağızdan kullanılır. Özellikle **prostattaki büyümenin orta ve ileri derecede olduğu olgularda** etkilidir. Bu ilacın etkisinin düşük olduğu olgularda prazosin ve benzeri α–adrenerjik reseptör blokörleri, semptomları azaltma bakımından etkili olabilirler (bkz. 74. Konu A bölümü). İki tür ilacın birlikte verilmesi terapötik etkinlikte genellikle daha fazla bir artma yapmaz. Erkek tipi saç dökülmesini önlemek için 1 mg'lık tablet preparatı Türkiyede ruhsatlandırılmıştır. Prostat hipertrofisinde ağızdan günde 5 mg verilir. Saç dökülmesine karşı ağızdan günde 1 mg verilir; en az 3-6 ayda etkisi görülebilir ve tedaviyi kesince etkisi, 6-12 ay sonra ortadan kalkar. Kullanan erkeklerin yaklaşık % 5 kadarında libidoyu azalttığı ve impotens yaptığı bildirilmiştir. Bu yan tesirlerin göreceli azlığı libido ve seksüel performansta DHT'den çok, testosteronun rol oynaması ile açıklanmaktadır.

Dutasterid, yapıca ve etkisi bakımından finasteride yakından benzer; selim prostat hipertrofisinin tedavisinde ağızdan günde 500 mikrogram kullanılır; yararlı etkisinin görülmesi için en az 6 aylık tedavi gerekebilir.

Gerek finasterid ve gerekse dutasterid kadınlarda çocuklarda ve ergenlik yaşındakilerde kontrindikedir. Yan tesirleri empotans, libido azalması, ejakülasyonun bozulması ve memelerde duyarlık ve büyümedir. Teratojenik etkileri vardır.

Diğer antiandrojenik etkili ilaçlar: Estrojenler ve projesteron gibi dişi seks hormonları, gonadotropinlerin salgılanmasını inhibe etmek suretiyle erkeklerde antiandrojen etki oluştururlar. Bu etkilerinin daha belirgin olması nedeniyle **etinil estradiol, medroksiprojesteron asetat ve mejestrol asetat, jestonoron ve medrojesteron** antiandrojenik ilaç olarak kullanılabilir.

Antiandrojenik etkili birçok **non–steroidal ilaç** da vardır (bkz. 10. Baskı, s.1312).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. ANDROJEN MÜSTAHZARLARI

1. **Testosteron undekanoat müstahzarları:**
   - Nebido Ampul I.M. (Bayer): 1000mg testosteron undekanoat/ 4 ml, 4 ml x 1 ampul/kutu.

- Virigen Testocaps Kapsül (Merck Sharp & Dohme): 40 mg testosteron undekanoat, 30 kapsül/kutu.

2. **Testosteron ester karışımları:**
   - Estandron Prolongatum Ampul I.M. (Merck Sharp & Dohme): 20 mg testosteron propiyonat, 40 mg testosteron fenilpropiyonat, 40 mg testosteron izokaproat, 1 mg estradiol benzoat ve 4 mg estradiol fenilpropiyonat/ml, 1 ml x 1 ampul/kutu.
   - Sustanon 250 Ampul I.M. (Merck Sharp & Dohme): 30 mg testosteron propiyonat, 60 mg. testosteron fenilpropiyonat, 60 mg testosteron izokaproat ve 100 mg testosteron dekanoat/ml, 1 ml x 1ampul/kutu.
3. **Mesterolon müstahzarları:**
   - Proviron Tablet (Bayer): 25 mg mesterelon, 20 tablet/kutu.
4. **Metiltestosteron müstahzarları:**
   - Afro Tablet (Casel): 25 mg metiltestosteron, 40 tablet/kutu.
5. **Danazol müstahzarları:**
   - Danasin Kapsül (Koçak): 50 mg, 100 mg ve 200 mg danazol, 100 kapsül/kutu.

II. ANDROJEN İÇEREN SEKS HORMONU KARIŞIMLARI

1. **Testosteron ve estradiol kombine müstahzarları:**
   - Estandron Prolongatum Ampul I.M. (Merck Sharp & Dohme): 20 mg testosteron propiyonat, 40 mg testosteron fenilpropiyonat, 40 mg testosteron izokaproat, 1 mg estradiol benzoat ve 4 mg estradiol fenilpropiyonat/ml, 1 ml x 1 ampul/kutu.

III. ANABOLİK STEROİD MÜSTAHZARLARI

1. **Metenolon enantat müstahzarları:**
   - Primobolan Depot Ampul I.M. (Bayer): 100 mg metenolon enantat/ml, 1 ml x 1 ampul/kutu.
2. **Nandrolon fenilpropiyonat müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı halen pazarlanmamıştır.
3. **Oksimetolon müstahzarları:**
   - Anapolon Tablet (Abdi İbrahim): 50 mg oksimetolon, 20 tablet/kutu.

IV. ANTİANDROJEN MÜSTAHZARLARI

1. **Siproteron asetat müstahzarları:**
   - Androcur Tablet (Bayer): 50 mg siproteron asetat, 50 tablet/kutu; 100 mg siproteron asetat, 30 tablet/kutu.
   - Diane-35 Draje (Bayer): 2 mg siproteron asetat ve 0,035 mg etinil estradiol, 21 draje/kutu.
2. **Flutamid müstahzarları:**
   - Andraxan Tablet (Onko): 250 mg flutamid, 30 tablet/kutu.
   - Eulexin Tablet (Merck Sharp & Dohme): 250 mg flutamid, 20 ve 100 tablet/kutu.
3. **Bikalutamid müstahzarları:**
   - Casodex Tablet (AstraZeneca): 50 mg ve 100 mg bikalutamid, 28 tablet/kutu.
   - Procalut Tablet (Koçak): 50 mg ve 100 mg bikalutamid, 28 tablet/kutu.
4. **Finasterid müstahzarları:**
   - Alofin Tablet (Koçak): 1 mg finasterid, 28 tablet/kutu.
   - Dilaprost Tablet (Biofarma): 5 mg finasterid, 30 tablet/kutu.
   - Propecia Tablet (Merck Sharp & Dohme): 1 mg finasterid, 28 tablet/kutu.
   - Proscar Tablet (Merck Sharp & Dohme): 5 mg finasterid, 28 tablet/kutu.
   - Prosterit Tablet (Koçak): 5 mg finasterid, 30 ve 100 tablet/kutu.
5. **Dutasterid müstahzarları:**
   - Avodart Yumuşak Kapsül (GlaxoSmithKline): 0,5 mg dutaserid, 30 kapsül/kutu.

82. Konu
ESTROJENLER, PROJESTİNLER ve ANTAGONİSTLERİ

Dişi Seks Homonlarının Vücuttaki Kaynakları (Biyosentez) • I. Estrojenler • Dağılım ve Metabolizma • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Etki mekanizması • Estrojenler ve projesteron arasındaki etkileşme • Estrojen İlaçlar • 1. Estradiol ve Diğer Doğal Estrojenler • 2. Sentetik Steroid Estrojenler • 3. Steroid–olmayan Sentetik Estrojenler • Kombine Estrojen ve Projestin Preparatları • Fitoestrojenler • Kullanılış • Hormon replasman tedavisi (HRT) • Yan Tesirleri • Kontrindikasyonları • II. Projestinler (Projestojenler) • Projesteronun Farmakokinetik Özellikleri • Projesteron ve Sentetik Projestinlerin Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Etki mekanizması • Projestin İlaç Türleri • 1. Projesteron ve Türevleri • 2. Testosteron Türevi Sentetik Projestinler • Kombine Estrojen ve Projestin Müstahzarları • Kullanılış • Yan Tesirleri • III. Antiestrojenik İlaçlar • Klomifen sitrat • VI. Selektif estrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler) • Tamoksifen sitrat • Raloksifen • Aromataz İnhibitörleri • V. Antiprojesteronlar • Mifepriston • Müstahzar Örnekleri •

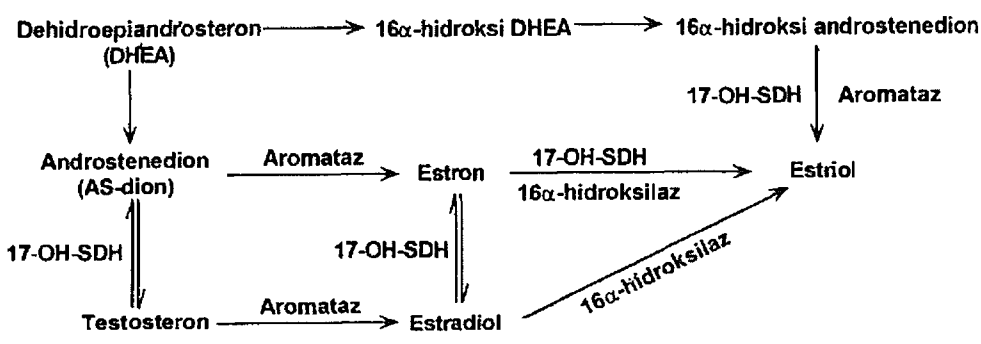
DİŞİ SEKS HORMONLARININ VÜCUTTAKİ KAYNAKLARI (BİYOSENTEZ)

Dişi seks hormonları estradiol ve türevleri ile projesteron'dur. Kadınlarda estrojenik etkinlikten sorumlu ana estrojen hormon estradiol (estradiol 17b)'dır. 18 karbonlu bir steroiddir ve A halkası aromatik (fenolik) niteliktedir; 3 numaralı karbonda bir –OH grubu ve 17 numaralı karbonda bir b–OH grubu içerir. Estradiol, gravimetrik etki gücü en yüksek olan doğal estrojendir. Vücutta kısmen **estron**'a dönüşür. Dönüşüm iki yönlüdür; bu nedenle estron aynı zamanda estadiol'un öncülü (prekürsörü)'dür. Estron'un estrojenik etki gücü, kitlesine göre estradiol'unkinin yarısı kadardır. Bunlardan oluşan üçüncü estrojenik hormon olan estriol'un estrojenik etkinliği daha da zayıftır.

Projesteron menstrüel siklusun ilk yarısında folikülden az miktarda salgılanır, ovülasyondan sonra folikülün corpus luteum'a dönüşmesiyle salgılanması artar. Daha az miktarda olmak üzere steroid hormon sentezi yapılan diğer yerlerden (adrenal korteks ve testislerden) de salgılanır. Yirmi bir karbonlu bir steroiddir.

Dişi cinste estrojenlerin büyük kısmı, özel durumlar hariç, **overlerde Graaf folikülünde** sentez edilirler; sentez yeri, folikülün **granulosa hücreleri**'dir. Overlerdeki sentezde estrojenlerin öncülleri, theca hücrelerinde yapılıp granulosa hücrelerine sunulan androjenik maddelerdir. Şöyle ki **androstenedion** overlerde estrona ve kısmen de testosterona dönüştürülür. Testosteron ise dimetilasyon ve aromatizasyon sonucu estradiol'a çevrilir. Androjenik prekürsörlerden başlayan estradiol sentez yolağı Şekil 82.1'de gösterilmiştir.

Aşağıdaki yapılarda da **estrojen sentezi yapılır: (i) Plasenta:** Gebelik sırasında plasentanın sinsisyotrofoblast hücreleri çok yüksek miktarda estrojen ve projesteron sentez eder ve salgılar. Bu hücreler aromataz enziminden zengindir. Ancak plasenta sentezin ön basamaklarını oluşturmak için gereken enzim sistemine sahip değildir; bu nedenle estrojen sentezi için gereken estrojen prekürsörlerinin çoğunu fötusun adrenal korteksinden sağlar. Böylece gebelikte estrojen sentez eden bir **fötoplasental sistem** oluşur. Annenin idrarla çıkardığı **günlük estriol miktarının izlenmesi,** gebeliğin sonuna doğru fötusun sağlık durumunu izlemekte kullanılan bir yaklaşımdır. Plasentada projesteron, annenin kan dolaşımı içinde gelen öncül pregnenolon'dan sentez edilir. İleride belirtildiği gibi **projesteron** gebeliğin sürdürülmesi için gerekli hormondur. **(ii) Adrenal korteksi:** Adrenal korteksinde dehidroepiandrosteron (DHEA)'nın dehidrojenasyonu sonucu oluşan androstenedion kısmen estron'a ve o da estradiol'a dönüştürülür. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda veya overektomi yapılmış olanlarda varolan estrojenin az bir kısmı adrenal kortekste sentez edilen estrojenlerdir; büyük kısmı ise adrenallerden salgılanan androstenedion'un over–dışı yapılarda dönüşümünden oluşan estrojenlerdir. **(iii) Testisler:** Leydig hücreleri, testosteron yanında, testosteron'dan ve androstenedion'dan az miktarda oluşan estrojenleri de salgılarlar. **(iv) Diğer dokular:** Başta yağ dokusu olmak üzere çeşitli dokular (karaciğer, böbrek, akciğerler, cilt, be-



Şekil 82.1. Androjenik öncüllerden (DHEAS ve AS-dion'dan) estradiol sentezi yolağı (17-OH-SDH: 17-hidroksisteroid dehidrojenaz). Overdeki sentezde androjenik öncüllerin ana kaynağı "theca" hücrelerinden "granulosa" hücrelerine sızanlardır. Adrenal korteksten dolaşıma salgılanan aynı öncüller aromataz enzimini taşıyan diğer dokularda lokal estradiol sentezini sağlarlar.

yin, çizgili kaslar vb.) kadınlarda büyük kısmı adrenal korteksinden kan dolaşımına dökülen androstenedion ve testosterondan estron ve estradiol sentez ederler.

Premenopozal dönemde vücutta oluşan estronun yaklaşık % 25'i over dışı kaynaktan, % 75'i ise overlerden gelir. **Postmenopozal** kadınlarda ise estrojenlerin **ana kaynağı,** yukarıda belirtildiği gibi, adrenal korteksinden salgılanan androstenedion'dan oluşan estrondur.

Yukarıda sayılan yerlerde androstenedion'dan estron veya testosteron'dan estradiol oluşumu **aromataz enzimi** tarafından katalize edilir ve steroid içindeki A halkası aromatik (üç çift–bağlı) duruma getirilir. **Aromataz enzimi,** over ve plasenta dışında, implante olmamış blastokistte, kadınlarda yağ dokusunun stroma hücrelerinde, erkeklerde Leydig ve Sertoli hücrelerinde ve hem erkeklerde hem de kadınlarda karaciğer, cilt, çizgili kaslar ve beynin çeşitli bölgelerinde bulunur.

Projesteron, esas olarak overlerden ve siklik bir şekilde salgılanır. Overlerin projesteron salgısı menstrüel siklusun ikinci yarısında (luteal dönemde) artar. Bu dönemde **corpus luteum**'un theca interna ve diğer hücreleri projesteron salgılarlar. Daha az miktarda olmak üzere testisler ve adrenal korteksinden de salgılanır. Bu sayılan üç yerde projesteron, kolesterolden oluşan pregnenolon'dan sentez edilir. Sentez edilen projesteronun bir kısmı salgılanır, kalan kısmı hücrelerde yerine göre estrojenlere, testosterona veya kortikosteroidlere dönüştürülür. Projesteron bu sayılan hormonların hepsinin öncülüdür (bkz. 76. Konu Şekil 76.6). **Gebelerde** 7. haftadan itibaren **plasenta tarafından** giderek artan bir hızda projesteron salgılanır. Gebeliğin son üç ayında plasentadan bir günde salgılanan projesteron miktarı 200–300 mg'a çıkar. Bu miktar menstrüel siklusun luteal döneminde overlerden salgılanan miktara (günde yaklaşık 24 mg) göre oldukça yüksektir. Siklusun foliküler döneminde overlerden çok az (günde 1.5 mg) projesteron salgılanır. Gebeliğin ilk üç ayından sonra insanda overlerin veya corpus luteum'un çıkarılması gebeliğin sürdürülmesini etkilemez; bu yapılar daha önce çıkarıldığında ise projesteron eksikliği nedeniyle düşük olur. Özellikle **gebeliğin, ilk 8 hafta boyunca sürdürülmesi** için projesteron gereklidir.

Overlerde estradiol ve projesteron salgılanması, ön hipofizden periyodik olarak salgılanan gonadotropinler (FSH ve LH) tarafından düzenlenir. Gonadotropinlerin sentezi ve salgılanması, pulsatil nitelikte (bkz. 84. Konu) kısa süreli bir siklus gösterir. Ancak, gonadotropin puls'larının frekans ve amplitüdü sabit değildir ve normalde 28 günlük bir uzun siklusa uyan düzenli değişiklik gösterir. Buna uyarak overlerden estradiol ve projesteron salgılanması da normalde **28 günlük (menstrüel) bir siklus** gösterir. Böylece **endometriyumda** menstrüel siklusu belirleyen **siklik değişiklikler** meydana gelir.

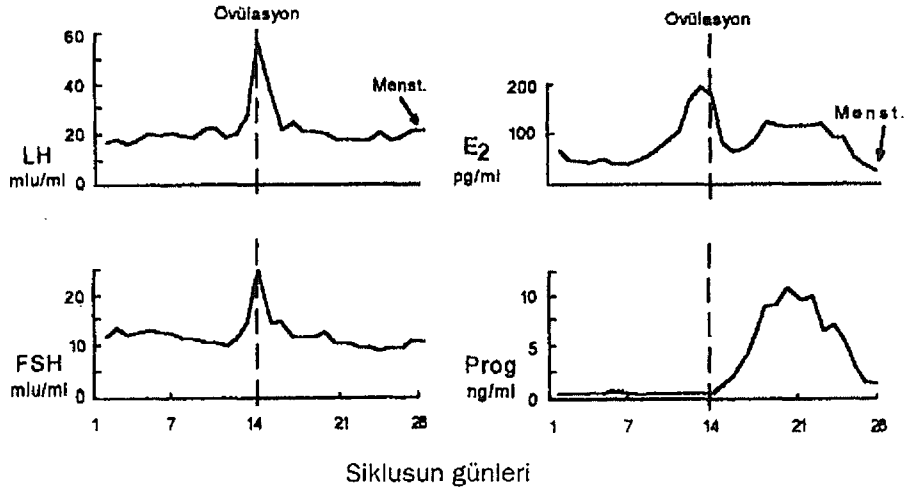
Overlerden az miktarda testosteron da salgılanır. Kadında testosteronun yaklaşık 1/3'ü over kaynaklıdır. Kalan kısmı adrenal korteksinden salgılanır veya androstenedion'un over ve korteks dışındaki dokularda testosterona dönüşmesinden oluşur.

Menstrüel siklus, itibari olarak menstrüel kanamanın birinci gününden başlar. Bu kanama aslında bir önceki siklusun son bölümüdür. Siklusun ilk iki haftası, bir **Graaf folikülünün** geliştiği **foliküler dönemdir.** Bu dönem, gelişen folikülün yırtılıp içindeki ovumun periton boşluğuna atıldığı **ovülasyon** olayı ile son bulur. Yırtılan folikülün hücreleri luteinlenerek, folikül **corpus luteuma** dönüşür; bu döneme **luteal dönem** adı verilir.

Döllenme olmadıysa korpus luteumun sürdürülmesi mümkün olmaz ve overlerden estradiol ve projesteron salgılanması durur; böylece bu iki hormonun plazma düzeyinin hızlı düşmesi endometriyumun bozulmasına, menstrüel kanamaya ve uterus boşluğu çeperinden kopan endometriyum parçalarının menstrüel kan içinde vajinadan atılmasına yol açar.

Menstrüel siklus ve onu belirleyen yukarıdaki endokrin değişmeler ve endometriyum değişiklikleri, pubertede overlerin olgunlaşması ile başlar ve **menopoza kadar devam eder.**

Menopoz, overde foliküllerin işlevinin kaybolması sonucu menstrüasyonun geri dönmemek üzere durmasıdır.



Şekil 82.2 Menstrüel siklus boyunca estradiol (E_2), projesteron (Prog) ve hipofizer gonadotropinlerin plazmadaki düzeylerinin siklik değişiminin şematik olarak gösterilmesi (Thorneycroft ve diğ., 1971'den yararlanılarak hazırlanmıştır).

Son menstrüasyonu izleyen 12 aylık bir amenore süresinden sonra, **menopoz–sonrası (postmenopozal) dönemin** başladığı kabul edilir. Ortalama menopoz yaşı ülkeye ve etnik gruplara göre değişmek üzere yaklaşık 48 yaştan 51 yaşa kadar değişir. **Menopoz–öncesi dönemden** menopoza birden geçilmez. Menopozdan önce **perimenopoz dönemi** ayırt edilir; bu, genellikle son menstrüasyondan önceki 2–8 yıllık süreyi kapsar. Perimenopozun başlangıç evresinde (erken perimenopoz evresi) overde folikül işlevini, bu arada ovülasyonu yürüten nörohormonal sistemlerin düzeninde bozulma olur, fakat bu bozukluk menstrüel siklusun düzenine açıkça yansımaz. Orta ve geç evrelerde ise menstrüel siklusta düzensizlik gelişir; kısa sikluslar ve uzun sikluslar karışık bir sıraya göre ortaya çıkar. Plazma FSH düzeyi bazı sikluslar sırasında postmenopozal düzeyine yükselir; diğer sikluslarda normale döner. Estrojen, LH ve GnRH düzeyi de yükselebilir. Postmenopozal dönemin olagan belirtileri olan **sıcak basması** ("hot flash"), **kızarma** (flush) ve **terleme** ile **lipidemideki bozulma** perimenopozda ortaya çıkmaya başlar.

Menopoz sırasında kadınların fertilitesi azalmış da olsa bir süre daha devam eder. Şöyle ki 50 yaşın altındaki kadınlarda son adet görmeden sonra 2 yıl ve 50 yaş ve üstündekilerde 1 yıl daha gebe kalmanın mümkün olduğu kabul edilir.

Postmenopozal dönemdeki kadınlarda veya premenopozal dönemde bilateral overektomi yapılanlarda, estrojenlerin hipotalamohipofizer eksen üzerindeki inhibitör baskısı ortadan kalkınca GnRH, LH ve FSH aşırı salgılanır. Bu durumda estrojenlerle **hormon yerine koyma (replasman) tedavisine** (HRT) başlandığında, LH düzeyi düşer ve normale inebilir. FSH salgılanmasının kontrolunda estrojenlerin, over kaynaklı inhibin yanında ancak kısmi bir katkısının olması nedeniyle HRT, FSH düzeyinde daha az bir azalma yapar. Bu durumda plazma veya kan FSH düzeyindeki düşme, HRT'nin etkinliğinin ve dozunun yeterliliğinin iyi bir ölçütü değildir; bu değerlendirme için LH düzeyindeki değişmeler yol gösterici olur.

I. Estrojenler

Doğal estrojenlerin başlıcaları yukarıda belirtildiği gibi **estradiol, estron** ve **estriol**dur. Bunlardan kadınlarda en fazla sentez edileni ve vücutta estrojenik etkinlikten en fazla sorumlu olanı estradiol'dur. Bu bileşikler estran veya diğer adıyla 19–norandrostan diye bilinen 18 karbonlu bir iskelete sahiptirler.

Estrojenler diğer steroid hormonlara oranla çok daha etkin bileşiklerdir; ufak miktarları ile etki oluştururlar. Bir günde sentez edilen ve salgılanan estradiol miktarı 0.5 mg'den azdır; diğer steroid hormonların günlük salgılanan miktarları ise çok daha yüksektir. Şöyle ki estradiolun günlük salgılanan miktarı, salgılanma hızının en yüksek olduğu siklus ortası dönemde günde 25–100 μg ve luteal dönemdeki maksimum değeri ise günde 10–80 μg'dır.

Salgılanmanın siklik özellik göstermesi nedeniyle, plazmadaki estradiol konsantrasyonu da buna uygun olarak değişir. Menstrüel siklusun ilk günlerinde plazma estradiol düzeyi 6 ng/dl kadardır.* Ovülasyondan önceki yükselme sırasında bu değer 33–70 ng/dl'ye ulaşır. Estron salgılanması genel olarak estradiolunkine yakın bir hızda olur. Plazmada estronun taban düzeyi estradiolunkine yakındır. Bu konunun başlangıcında belirtildiği gibi, gebe kadınlarda plasenta ve fötal adrenallerin de senteze katılmasıyla estrojen salgılanması çok artar.

Erkeklerde estrojen düzeyi, kadınlarda yükselmeler dışında kalan zamanlardaki taban düzeye yaklaşık olarak eşittir.

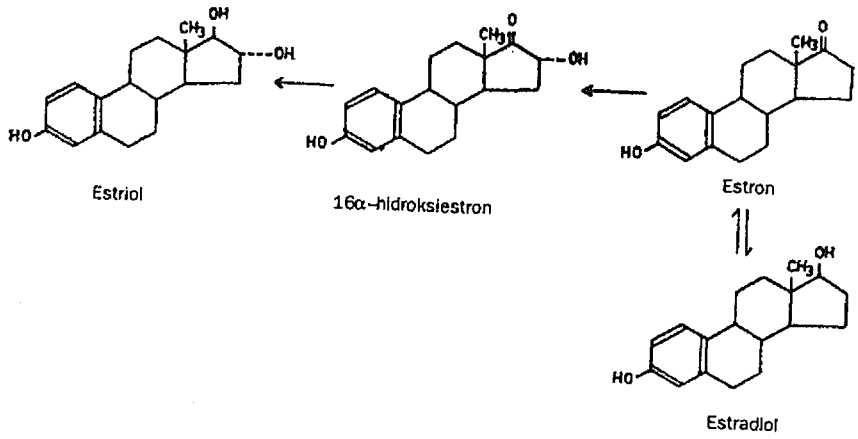
Dağılım ve metabolizma: Estrojen hormonlar, plazmada albümin'e ve **seks hormonu bağlayan globülin** (SHBG) adı verilen bir beta–globüline büyük ölçüde bağlanırlar. Estradiolun yaklaşık % 70'ten fazlası bağlı durumdadır. SHBG karaciğerde yapılır ve sentezi estrojenler tarafından artırılır; artma sentez yapan enzimlerin indüksiyonu sonucu meydana gelir. SHBG erkeklerde testosteronu da bağlar ve testosterona karşı afinitesi estradiola göre daha fazladır; bu nedenle SHBG'ye testosteron–bağlayan globulin (TBG) adı da verilir. Estrojenler SHBG'ye yüksek afiniteli bir şekilde bağlandıkları halde, albumin'e gevşek bir şekilde bağlanırlar. Ancak albumin, SHBG'ye göre çok daha yüksek kapasiteli bir bağlanma yeridir.

Estradiol ve estron karaciğer hücrelerinde iki yönlü bir reaksiyonla **birbirlerine dönüştürülürler (interkonversiyon)**. Estradiol'un estrona dönüşümünü yapan enzim 17β–hidroksisteroid dehidrojenaz enzimidir. Estron ve estradiolun karaciğer ve diğer bazı dokularda oluşan ilk ve en önemli metaboliti estrioldur; bu dönüşüm 16α–hidroksilaz enzimi ile, 16α–hidroksi estron üzerinden olur. Estradiol ve estronun estriol'a dönüşümü bunların estrojenik etkinliğini önemli ölçüde azaltır. Estriol'un parsiyel agonist etkisi vardır. Güçlü estrojenik etkinlik gösteren estradiol ile birlikte verildiğinde, estrojenlere duyarlı bazı yapılardaki estrojen reseptörleri estriol tarafından bloke edildiğinden estradiol'un etkinliği azalır. O halde estriol anti–estrojenik etkinlik de gösterebilir. Vajina ve servikste estriol, estradiolun etkisini önlemez.

Estradiol, estron ve bunlardan oluşan estriol, karaciğerde sülfürik asid ve glüküronik asidle konjüge edilerek inaktif duruma getirilirler. Bu konjügatların bir kısmı safra içinde itrah edilir; fakat safra içinde ince barsağa gelen konjügatlar **enterohepatik siklusa** girerler. Konjügatların kalan kısmı böbreklerden idrar içinde atılır. İdrarla bir günde atılan total estrojen miktarı siklus sırasında 20 ile 80 μg arasında değişir.

Kadınlarda plazmada estrojenlerle birlikte **androjenler de** bulunur; androjen metabolitlerinin de büyük kısmı idrarla atılır. Kadınlarda, dolaşan **kandaki androjenlerin başlıcaları** şunlardır: (i) adrenal korteks kaynaklı dehidro-

* ng, nanogramın simgesidir. Bir nanogram, mikrogramın (μg) binde biridir.



Şekil 82.3. Vücutta estron'un estradiol'a ve estriol'a dönüşümü.

epiandrosteron (DHEA), (ii) hem overden ve hem de adrenal korteksten salgılanan ve ayrıca bu bezler dışındaki dokularda esas olarak androstenedion'dan ve daha ufak ölçüde DHEA ile Δ^5–androstenediol'dan oluşan testosteron. Testosteron, erkeklerde olduğu gibi, kadınlarda da fizyolojik bakımdan androjenik etkinliği oluşturan ana hormondur.

FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Estrojenler, dişi cinste projesteron ile birlikte: **(i)** puberte sırasında **dişiye–özgü sekonder seks karakteristiklerinin** gelişmesi ve **(ii)** daha sonra bunların gelişmiş durumda menopoza kadar idame ettirilmesi için gereklidirler. Bu iki tür etkiye **gelişimsel etkiler** denilir. Ayrıca **menstrüel siklusun nöroendokrin kontrolunda** gene projesteron ile birlikte rol oynarlar. Bu iki ana etki türüne ek olarak, projesteron ile etkileşme gerektirmeyen kendilerine özgü çok sayıda **büyüme ve kemiklerle ilgili etkiler, metabolik ve diğer etkiler** de yaparlar.

Estrojen reseptörleri ve etki mekanizması: Estrojenler hedef hücrelerdeki etkilerini bu hücrelerin estrojen reseptörlerini aktive etmek suretiyle yaparlar. Hormon estradiol ve estrojenik ilaçların etkilediği estrojen reseptörleri diğer steroid reseptörler gibi hedef hücrenin sitoplazmasında çözünmüş özgül proteinlerdir. Estrojen ilaç molekülü ile bağlanmış reseptör 76. Konuda açıklandığı gibi (bkz. Şekil 76.10) estrojen etkisine aracılık eden özgül genlerin düzenleyici bölgesindeki **"estrojen yanıt elementi"** denilen DNA segmentine bağlanır ve o gendeki transkripsiyon (mRNA üretimi) olayını hızlandırır, bazen de yavaşlatır. Bu şekilde oluşan mRNA ve onun ribozomlarda sentez ettirdiği fonksiyonel proteinler (enzimler, reseptörler, büyüme faktörleri, yapıtaşı proteinler vb. gibi), estrojenlerin hedef hücre üzerindeki fizyolojik ve farmakolojik etkilerine aracılık eder. 1996 yılına kadar estrojen reseptörünün (ER) tek tipi olduğu sanılırdı. Yapılan araştırmalar ER'lerin α **ve** β **diye adlandırılan iki tipinin** olduğunu (ER_α ve ER_β) kanıtlamıştır. Bu tiplerin yapısı oldukça farklıdır; ligand (estrojen) bağlayan amino asid ardışımı kısmında bile homoloji %58 kadardır. Eskiden beri kullanılan estrojenler bu iki tipe genellikle eşit afinite gösterir; fakat fitoestrojenler, örneğin genistein, (bkz. s.1323), ER_β'ya daha fazla afinite gösterir. Bu tipleri selektif olarak etkileyen ligandların geliştirilmesi için yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu iki tip reseptörü sentez ettiren genler farklı kromozomlarda (ER_α, kr6'da ve ER_β, kr14'te) bulunur. ER_α'nın uterusun (endometrium dahil), ER_β'nın ise bunlar dışında kalan diğer dokuların ana estrojen reseptörü olduğu sanılmaktadır. Bu tip, kemikler, immün sistem, kardiyovasküler sistem, beyin, üriner sistem, jenital sistemin uterus dışındaki bölümü (over ve erkeklerde prostat dahil), memeler, böbrek ve barsaklarda (özellikle kolonda) bulunur. ER_β geni silinmiş (knockout) farelerde dalak, özellikle erkek farede, aşırı büyür. Diğer bir gelişme, estrojen ER ile bağlandıktan sonra tetiklenen sinyalleme kaskadının estrojen yanıt elementini dışlayan alternatif bir yolak üzerinden de yürütüldüğünün gösterilmesidir. Bu yolakta ER_α, özgül genler ile ilişkili **ko–aktivatör** proteinler (aktive edici protein–1 yani AP–1, antioksidan yanıt elementi ve Sp–1 elementi gibi) ile etkileşerek özgül genin bazal transkripsiyon mekanizmasını aktive eder. Bu iki tipin estrojenlerin farklı fizyolojik ve dolayısıyla farmakolojik fonksiyonlarına aracılık ettiklerine inanılmaktadır. Bazı estrojene duyarlı dokularda ER_β'nın antiproliferatif etki yaptığı ve orada estrojenlerin ER_α üzerinden yaptığı proliferatif etkiyi dengelediği gösterilmiştir. Hedef organlarda ER_β, ER_α'nın aracılık ettiği gen transkripsiyonunu inhibe eder. Bu antagonistik ilişkiye karşın ER_α'nın inhibe edildiği durumlarda, ER_β onun yerini kısmen tutabilir. Prostatta ER_β, androjenlerin proliferatif etkisini baskı altında tutar. Farklı özellikte ve işlevde iki ER tipinin bulunması dokuya veya organa özgül etkili **selektif estrojen reseptör modülatörü** (SERM, selective estrogen modulator) ilaçların geliştirilmesini gündeme sokmuştur (bkz. s.1186).

Gelişimsel etkiler: Bunların büyük bir kısmı **puberte sırasında** dişi jenital kanalındaki yapıların gelişip büyümesi ve dişiye özgü diğer sekonder seks karakteristiklerinin gelişmesi ile ilgilidir.

Pubertede **uterusun büyümesi**nden estrojenler sorumludur. **Endometriyum** ile ilgili etkilerden aşağıdaki ayrı bir bölüm halinde söz edilmiştir.

Estrojen etkisi altında **uterus düz kas hücrelerinde** proliferasyon olur. Uterus kitlesinin büyük kısmını teşkil

eden myometriyum erişkindeki boyutlarına erişir. Gebelik sırasında fazla artan estrojen düzeyine ve fötusun büyümesine paralel olarak myometriyum kitlesi artar. Estrojenler myometriyumun kontraktilitesini de artırır ve oksitosine duyarlığını fazlalaştırırlar; bu etkiler projesteron ile baskılanır.

Siklusun ortasında plazma estrojen düzeyi arttığı zaman, uterus serviksinden fazla miktarda, sıvık ve yapışkan bir **mukus** salgılanır. Bu salgı spermatozoidlerin mukus içine sokulup onu geçmesine elverişlidir, ayrıca onların motilitesini ve döllenme yeteneğini artırır (**kapasitasyon** yapar)

Vajinada epitelin kalınlaşmasını ve keratinizasyonunu sağlarlar. Estrojen etkisi altında epitel hücrelerinin boyanma niteliği değişir; estrojen eksikliğinde bazofilik olan epitel hücreleri, estrojenlerin etkisi altında asidofilik duruma geçerler. Glikojen içerikleri artar; glikojenin yıkılması sonucu oluşan laktik asid vajina ortamını asidleştirir ve Döderlein basillerinin çoğalmasına uygun bir ortam oluşturur. Bu durum vajinanın infeksiyona karşı dayanıklılığını artırır. Vajina salgısının sialik asid içeriğini azaltırlar. Prepubertal ve postmenopozal dönemde estrojen eksikliği nedeniyle vajina epiteli atrofiktir, vajina duvarı incedir, asidite azalmıştır, vajina bezleri atrofik olduğundan salgı azalmıştır ve mukoza kurudur; vajinit olasılığı artmıştır. Vajinanın doğal lubrikasyonunun bozulması disparönia'ya (ağrılı ve zor koitus'a) neden olur. Projesteron, vajina epitelyumunda estrojene göre zıt tesir yapar. Kalınlaşmayı ve keratinizasyonu azaltır ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunu artırır. Kadınlarda vajina ile aynı embryolojik kaynaktan gelen **uretra epiteli** de adı geçen hormonlara vajina epiteli gibi yanıt verir ve taze idrar sedimentindeki epitel hücrelerinin incelenmesi ile vücuttaki estrojen etkinliğinin durumu hakkında bilgi edinilebilir. Postmenopozal dönemde uretra epiteli de bozulur.

Pubertenin başlangıcında **memelerin** büyümesi esas olarak estrojenlerin direkt etkisine bağlıdır. Estrojenler özellikle laktifer duktusların ve stromanın gelişmesini artırırlar. Projesteron ve hipofiz ön lobundan salgılanan prolaktin ise asinusların gelişmesini sağlar. Sonuncu hormon asinus hücrelerinde süt salgısını başlatır ve idame ettirir. Estrojenler hipotalamusta, prolaktin salıverilmesini inhibe eden dopamin'in salgılanmasını inbibe ederler; bunun sonucu, ufak dozlarda verildikleri zaman ön hipofizden prolaktin salgılanmasını artırırlar. Puberte sırasında meme büyümesinde estrojenle birlikte projesteron da rol oynadığından, plazmadaki estrojen/projesteron oranı memenin düzenli bir şekilde gelişmesi için önemlidir. Fazla estrojen salgılanması sonucu bu oran artarsa asinusların gelişmesi geri kalır ve stromada konjestiyon olur; böylece dokunun gerilmesi ağrıya neden olur. Bazı kadınlarda premenstrüel günlerde memelerde görülen duyarlığın nedeni de bu olay olabilir. Dışardan yüksek dozda estrojen verilmesi kadınlarda laktasyonu durdurur, bu olay meme bezlerinin kısmen direkt olarak etkilenmesine bağlıdır; kısmen de prolakin salgılanmasını inhibisyonundan ileri gelir.

Estrojenler puberte sırasında **vulvanın** dış dudaklarında ve pubiste kıllanmaya neden olurlar; bu etkiye overden ve adrenal korteksten salgılanan androjenlerin de katkısı vardır. Vulvanın küçük dudaklarının bu sırada büyümesinden estrojenler tek başlarına sorumludurlar. Puberte sırasında overlerden testosteron salgılanmasının olağan-dışı bir şekilde aşırı artması kızlarda bu dönemde akne oluşmasına neden olabilir.

Kadınların morfolojik özelliğini oluşturan kalçalarda ve uyluklarda yağ toplanması ve böylece bu kısımların genişlemesi, estrojen etkisi altında **cilt altı yağ dokusunun dağılımının düzenlenmesine** (redistribüsyona) bağlıdır. Estrojen etkisi altında **memeler**de de yağ toplanması artar. Erkek çocuklarda ise puberte sırasında yağ kitlesinin değil, çizgili kas kitlesinin artması ön plandadır. Kızlarda kas kitlesindeki artma, yağ kitlesindeki artmanın gerisinde kalır. Yağ dağılımının düzenlenmesi sonucu kızlarda kalça genişliği artar. İlk menstrüasyon (menarş) ile aşağıda belirtilen hızlı büyüme başlaması arasında kalan süre zarfında kızlarda vücut yağ dokusunda ortalama % 20'lik bir artma olur. Yağ kitlesinin artması teleolojik bakımdan, ileride gebeliğin ve laktasyonun gerektireceği enerjinin depolanmasını sağlar diye yorumlanabilir. Yukarıda belirtilen oranda yağ kitlesi artması yaklaşık 100.000 kilokalorilik enerji depolanmasına eşdeğerdir; gebeliği sürdürmek için gereken toplam ilave enerji gereksinimi ise 80.000 kilokalori olarak kestirilmiştir.

Bu hormonlar **cildin** ince kalmasına neden olurlar. Kadınlarda cildin kalınlığı erkeklere göre daha azdır.

Estrojenler kadınlara özgü genel **davranış kalıbın**dan ve **libido**dan da sorumludurlar. Libidonun oluşmasında testosteron salgılanmasının da katkısı vardır.

Menstrüel siklus ile ilişkili siklik olaylar ve endometriyuma etkileri: Estrojenlerin overlerden aylık bir periyod içinde siklik olarak salgılanmaları sonucu, menstrüel siklusa jenital kanalla ilişkili siklik değişmeler eşlik eder. Bunlardan en belirgin olanlar, **endometriyum ile ilişkili olan değişiklikler**dir. Bilateral overektomi yapılmış kadınlarda, estrojenlerin ve projesteronun veya esterlerinin (fakat diğer sentetik projestinlerin değil), menstrüel siklus sırasındaki salınma hızını taklit eden dozlarda 21–25 günlük periyodlarla verilmesi endometriyumda menstrüel siklus sırasında görülenleri taklid eden siklik değişmeler yapar.

Siklusun ilk iki haftası (foliküler dönem) sırasında, folikülün **granulosa hücrelerinde gonadotropin reseptörlerinin** (adenilat siklazla ilişkili 7 transmembranal segmentli FSH ve LH reseptörleri) gonadotropinlerle stimülasyonuna bağlı olarak estradiol salgılanması giderek artar; bu dönemde projesteron salgılanması minimal bir hızdadır. Bu sırada endometriyumda epitel ve stroma hücrelerinde estrojenlerin etkisi altında mitoz etkinliği artar; vaskülarizasyon fazlalaşır. Proliferasyon nedeniyle endometriyumun kalınlığı 3–5 kat artar. Endometriyum bezleri derinliğine büyür, fakat düz boru şekillerini korurlar. Foliküler döneme **endrometriyumun proliferatif dönemi** adı da

verilir. İkinci dönemdeki endometriyal değişikliklerde ise projesteron, estradiol ile birlikte rol oynar. Endometriyum proliferasyonu, bu dönemde bezlerin gelişip spiral şekli alması dışında, durur. Siklusun sonunda, gebelik olmamışsa corpus luteum atrofisinin başlamasıyla birlikte estradiol ve projesteron düzeyi birden hızlı bir azalma gösterir. Bu olay endometriyumda fokal nekrozlara, endometriyumun dökülmesine ve kanamaya neden olur. Estrojenlerin **aşırı salgılanması halinde endometriyumda hiperplazi** olur ve siklus sonundaki kanama fazlalaşır. Aynı durum, estrojenik ilaçların tek başına bir süre verilmesi ile de oluşur; birlikte bir projestin ile kombine verilmesi bu durumu önleyebilir.

Menstrüel siklus sürecinin altında yatan siklik estradiol ve projesteron salgılanmasının temel nedeni, hipotalamusun n. arcuatus'undaki "**puls jeneratörü**" tarafından tetiklenen nöronların akson ucundan *hipotalamohipofizeal portal sisteme,* gonadotropin salıverici hormon (GnRH'nin) salgılanmasının siklik nitelikte olmasıdır. Bu olay bir tarafta estrojen ve projesteron salgılanması ve diğer tarafta GnRH, FSH, LH salgılanması arasında çalışan karmaşık negatif ve pozitif feedback mekanizmalara dayanır. Ayrıca, **hipotalomohipofizeal eksenin** adıgeçen üç hormonu salgılaması **kısa süreli periyodlar (pulslar)** halinde olur. Şöyle ki puls generatörünün deşarj frekansı 70–100 dakika ara ile maksimuma erişir ve bu sırada GnRH salgılanma hızı en yüksek düzeye çıkar. Aynı ritm hipofizden FSH ve LH salgılanmasında ve bu iki hormonun plazma konsantrasyonunda da görülür. LH'nin ve projesteronun egemen olduğu luteal dönem sırasında *pulslar arasındaki süre,* FSH ve estrojenin egemen olduğu foliküler dönemdekine göre daha uzundur; başka bir deyişle puls frekansı daha düşüktür. Bu, projesteronun puls jeneratörü üzerindeki inhibitör etkisine bağlıdır. Öte yandan, luteal dönemde her bir puls sırasında salgılanan toplam gonadotropin miktarı daha fazladır; bu durum projesteronun, ön hipofizde gonadotropin sentezi üzerinde estradiolun inhibitör etkisini baskılamasına bağlıdır. Overden salgılanan bir peptid hormon olan inhibin, FSH salgılanmasını baskılar.

Menstruel siklusun ortasında (yaklaşık 13.–14. günler), estrojenlerin negatif feedback inhibitör etkisi, bu sırada estrojen düzeyinin yaklaşık 36 saat sürecek bir *hızlı artma göstermesi* ("fırlama") ile birlikte *pozitif feedback stimülasyona* dönüşür ve bunun sonucu hem FSH, hem de LH salgılanmasında ve bunların plazma düzeyinde kısa süreli bir ani yükselme görülür. Bu olay, 1–2 gün içinde olgunlaşmış **Graaf folikülünün yırtılmasına** ve **ovülasyona** neden olur. Feedback etkileşme kalıbındaki bu kısa süreli tersine çevrilmenin mekanizması belli değildir, hipotalamus düzeyinde değil, ön hipofiz düzeyindeki duyarlık değişmesi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Yırtılan Graaf folikülü, ovülasyondan sonra overde **corpus luteum**'a dönüşür; projesteron salgılanması artar ve **siklusun luteal dönemi** başlar.

Döllenme meydana gelmemişse, corpus luteum, yaklaşık 2 haftalık ömrünün sonuna doğru LH salgılanmasındaki azalmaya paralel olarak ufalmaya başlar, estradiol ve projesteron düzeyi hızla düşer. Bu durumda endometriyumun idamesi mümkün olmaz, endometriyum uterus kavitesi çeperinden parçalar halinde kopar, kanama başlar; menstrüel kanla birlikte endometriyum parçaları vajinadan dışarı atılır. Estrojen +projesteron veya sentetik projestin kombine verilerek yapılan siklik ilaç uygulamasında her siklusun sonunda bu olay **ilaç kesilme kanaması** şeklinde, menstrüel kanamayı taklit eden biçimde ortaya çıkar.

Hipotalamus veya hipofiz lezyonu ya da GnRH'nin sürekli infüzyonu veya uzun etkili GnRH analogu ilaç injeksiyonu ile gonadotrof hücrelerde desensitizasyon gelişmesi, gonadotropin salgılanmasını durdurur ve amenore (menstrüel siklus ve dolayısıyla kanama olmaması) durumu ortaya çıkar. Buna, *ovülasyonun durması* eşlik eder.

Döllenme ve implantasyon meydana gelmişse, implantın (blastosistin) trofoblast hücrelerinden salgılanmaya başlayan ve daha sonra plasentadan çıkanla sürdürülen **koryonik gonodotropin,** korpus luteumun estrojen ve projesteron salgılamasını devam ettirir; ancak gebeliğin sonuna doğru estrojen ve projesteron sentezinde plasentanın payı giderek artar.

Myometriyum üzerine etki: Estrojenler yukarıda açıklanan endometriyum ile ilişkili etkilerden başka uterusta myometriyumun düz kas hücrelerinin çoğalmasını stimüle ederler. Gebelik sırasında uterusun (myometriyumun) büyümesinde rol oynarlar. Klinik durumlarda suprafizyolojik dozda verilen estrojenik ilaçlar myometriyum hipertrofisine neden olur.

Büyümenin hızlanması: Bu olay, jenital organlar üzerindeki özgül gelişimsel etkisi dışında, en önemli gelişimsel ("developmental") estrojen etkisidir. Puberte sırasında kızlarda uzun kemiklerde büyümenin yani boy uzamasının hızlanması (büyüme fırlaması, "growth spurt"), büyüme hormonu yanında kısmen estrojenlerin etkisine bağlıdır. Daha sonra estrojen salgısının daha da artması epifiz plaklarının kemikleşmesine ve büyümenin durmasına neden olur. Büyümedeki hızlanmanın, estrojenler yanında, belki ondan da fazla ölçüde overlerden salgılanan testosterona bağlı olduğu da ileri sürülmüştür. Puberte başlarken büyüme hormonu salgılanması az, fakat pulsatil (epizodik) niteliktedir; uyku esnasında, tıpkı LH salgısında olduğu gibi, büyüme hormonu salgısı da artar. Pubertenin ilerlemesi ile büyüme hormonu salgılama epizodlarının boyutu artar.

Kemikler üzerine etkileri: Estrojenler kemik matriksinin normal şekilde sürdürülmesi ve matrikse Ca^{2+} çökmesi için gereklidirler. Kemikte kalsiyum rezorpsiyonunu inhibe ederler (**antirezorptif etki**). Ca^{2+} metabolizması ile ilgili olan bu etki kemik dokusunda paratiroid hormonunu antagonize etmelerine bağlı olabilir. Estradiol puberte sırasında kemiklerin lineer büyümesini artırır ve daha sonra epifiz plaklarının kapanmasına yol açar. Postmenopozal dönemde estrojen salgısının durması, osteoporoza ve kemiklerin kırılganlığına (frajilitesine) neden olur.

Metabolik etkiler: Estrojenlerin başlıca metabolik etkileri şunlardır:

(i) Karaciğerde lipoproteinlerin sentezini etkilerler. Antiaterosklerotik etkinlik gösteren *yüksek dansiteli lipoprotein (YDL)*'nin ve ayrıca *çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL)*'nin sentezini ve plazma düzeyini artırırlar. ÇDDL düzeyinin artması kanda trigliserid düzeyini yükseltir. Öte yandan, estrojenler aterojenik nitelikli olan *düşük dansiteli lipoprotein (DDL)* sentezini ve onun plazma düzeyini azaltırlar ve buna bağlı olarak plazmanın genel kolesterol düzeyini düşürürler. Plazmada **YDL/DDL oranı** testosteron tarafından azaltıldığı halde, estrojenler tarafından artırılır. Olasılıkla estrojenlerin plazma lipidleri üzerindeki bu etkileri nedeniyle, kadınlarda menopozdan önce **ateroskleroz oluşması** aynı yaştaki erkeklere oranla önemsiz derecededir. Bu olayda estrojenlerin damar endotelinde, **nitrik oksid** (bkz. 88. Konu) sentez ve salıverilmesini artırmalarının da katkısı olabilir. Projestinler, lipid metabolizmasını farklı şekilde etkilerler. Projesteron, antiestrojenik etkisi nedeniyle, sentetik projestinler ise antiestrojenik etkiye ilave olarak bazı türevlerin androjenik etkinliği nedeniyle, estrojenlerin plazma lipid fraksiyonu üzerindeki etkilerini antagonize ederler ve tersine çevirebilirler. Estrojenler, YDL düzeyini artırmaları sonucu dokulardan karaciğere kolesterol taşınmasını artırmaları nedeniyle safra içinde kolesterol itrahını hızlandırırlar. Sonuç olarak, safranın kolesterol doygunluğunu artırırlar ve kolesistopatiye, bu arada safra taşı oluşumuna (kolelitiazis'e) zemin hazırlarlar. Uzun süre estrojenlerle tedavi edilen postmenopozal kadınlarda kolesistektomi yapılma insidensi 2.5 kez artmış bulunmuştur.

(ii) Estrojenler hücrelerde protein sentezini artırırlar yani **anabolik etki** yaparlar. Bu etkileri androjenlerinki kadar güçlü değildir. Üreme organlarının estrojenik hormonlar tarafından büyütülmesinde, hücre çoğalmasının artması yanında protein sentezindeki artmaya bağh olarak hücre büyüklüğündeki artmanın da katkısı vardır. Estrojenler bazal büyüme hormonu salgılanmasını ve karaciğer İGF–1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) sentezini artırabilirler. **Zeranol** adlı benzoksasilotetradesin türevi non–steroidal estrojen besi çiftliklerinde hayvanların et verimini artırmak için kullanılır.

(iii) Karaciğerde, çeşitli hormonları plazmada taşıyan α–ve β– globülinlerin (transkortin, TBG, SHBG gibi), İGF–I bağlayan proteinler, metal taşıyan globülinler (serüloplazmin gibi) ve anjiotensinojen'in sentezini artırırlar. Buna karşılık albümin ve haptoglobülin sentezini azaltırlar.

(iv) Karaciğerde faktör II, VII, IX ve X gibi koagülasyon faktörlerinin sentezini artırırlar. Antitrombin III sentezini azaltırlar ve plazma düzeyini düşürürler. **Kanın pıhtılaşmasını** kolaylaştırırlar. Bu nedenle yüksek dozda estrojenle yapılan uzun süreli tedavide özellikle tedavinin ilk yılı içinde **tromboembolizm** oluşabilir; yerine koyma tedavisi için kullanılan dozlarda, eğer hastada venöz tromboembolizm için **risk faktörü** (özgeçmişte ya da soygeçmişte derin ven trombozu veya akciğer embolizmi bulunması, ilerlemiş varis, obezite, cerrahi girişim, travma, uzun süre hareketsizlik veya yatma gibi) yoksa böyle bir sorun ortaya çıkmaz.

(v) Hücrelerde anti–insülinik etkileri nedeniyle glukoz ütilizasyonunu inhibe ederler, diyabetli hastada insüline duyarlığı azaltırlar.

(vi) Böbrek tubuluslarında sodyum ve su reabsorpsiyonunu artırırlar; **su ve sodyum retansiyonu** sonucu vücutta **ödem eğilimi** oluştururlar. Ancak bu etkileri, testosteronun aynı etkisine göre daha zayıftır.

(vii) Böbreklerde renin sentezini artırabilirler.

Yukarıda sayılan ve karaciğerde yapıldığı belirtilen proteinlerin sentezindeki artma, estrojenik ilaçlar **oral yoldan verildiğinde, karaciğerin bu ilaçlara daha fazla maruz kalması nedeniyle belirgin**dir; transdermal olarak (flaster/yama şeklinde) verildiklerinde ise daha az artma yaparlar.

Hiperpigmentasyon: Estrojenler vulva ve meme başları ile çevresinde (areola'da) hiperpigmentasyon yaparlar. Gebelik sırasında yüzde oluşan pigmentasyon (chloasma gravidarum) estrojen salgılanmasının artmasına bağlıdır.

Antiandrojenik etki: Erişkin erkeklerde yeterli bir süre estrojen verilmesi testislerde atrofi yapar; spermatojenez ve testosteron salgılanması durur, libido kaybolur ve impotens gelişir. Bu durumda vesicula seminalis kitlesinde belirgin bir ufalma olmaz; gerçekte epitel ve salgı bezleri atrofiye uğramıştır; fakat bağ dokusu ve düz kas hücreleri azalmamıştır. Prostatta da atrofi gelişir. Antiandrojenik etkinin nedeni, ön hipofizden FSH ve LH salgılanmasının estrojenler tarafından azaltılmasıdır. Ayrıca estrojenler erkeklerde hedef, hücrelerde estrojen reseptörleri aracılığı ile meydana gelen direkt etkileriyle memelerde büyümeye, yağ dağılımında kadınlara özgü değişmeye ve metabolik etkilere neden olabilirler. Sesin incelmesine yol açabilirler.

Hipotalamus ve hipofize etkileri (antigonadotropik etki): Aşırı derecede estrojen salgılanması veya dışarıdan estrojenik ilaçların verilmesi sonucu, hipotalamustan gonodotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanması ve hipofizden gonodotropinlerin salgılanması baskılanır (süprese edilir).

Overektomiden veya menopozdan sonra ise estrojen salgısının ileri derecede azalması sonucu, ön hipofiz üzerindeki negatif feedback inhibisyon ortadan kalktığından gonodotropinlerin düzeyi yükselir. Estrojenlerin ön hipofizi direkt olarak inhibe edebildikleri gibi hipotalamustaki nöronlarda kendilerine özgü reseptörleri aktive ederek indirekt yoldan da inhibisyon yaptıkları saptanmıştır. Hipotalamustaki nöronların bu şekilde etkilenmesi gonadotopin salıverici hormon salgılanmasını azaltır; bunun sonucu, hipotalamusun ön hipofizde FSH ve LH sentez eden hücreler üzerinde yaptığı stimülasyon azalır.

Estrojenler gebelik sırasında artan konsantrasyonlarda veya ilaç olarak dışardan verildiklerinde, hipotalamustan

PİF salıverilmesini azaltarak ön hipofizden **prolaktin salgılanmasını** artırırlar. Yüksek dozda verildiklerinde veya aşırı miktarda salgılandıklarında ise (gebeliğin son günlerinde olduğu gibi) prolaktin salgılanmasını inhibe ederler.

Antiaterosklerotik ve vazodilatör etki: Estrojenler damar endotelinde nitrik oksid sentezini gen transkripsiyonundan bağımsız (non-genomik) bir şekilde hemen artırarak çabuk başlayan akut vazodilatasyon yapar; bu farmakolojik bir etkidir. Fizyolojik dozda veya düşük farmakolojik dozlarda uzun süre alındıklarında ateroskleroz gelişmesini yavaşlatırlar. Bunun lipid metabolizmasındaki olumlu etkileri ile ilişkisi vardır. Uzun süren estrojen tedavisi antiaterosklerotik etkisi nedeniyle iskemik kalp hastalığı insidensini azaltır; öte yandan tromboz eğilimi artar.

Estrojenler ve projesteron arasındaki etkileşme: Projesteronun uterus üzerindeki etkileri için (endometriyumda luteal dönemin oluşması, nidasyona [döllenmiş ovumun endometriyuma yerleşmesine] elverişli değişikliklerin yapılması, gebeliğin sürdürülmesi gibi), ortamda estrojen bulunmasına gerek vardır. Projesteron tek başına bu etkileri yapamaz. Fallop borularının ovülasyondan sonra düzenli bir şekilde çalışması ve ovumun uterus boşluğuna itilmesi de bu iki hormonun **sinerjistik etkileşmesinin** örnekleridir. Diğer bazı yapılarda veya olaylarda ise bu iki hormon birbirini antagonize ederler. Estrojenlerle projesteron arasında reseptör düzeyindeki etkileşmelere 76. Konuda (bkz. VI. Kısım) değinilmiştir.

ESTROJEN İLAÇLAR

Estrojen ilaçlar (diğer bir deyişle, estrojenik ilaçlar) doğal estrojenler, sentetik steroid yapılı estrojenler ve sentetik steroid-olmayan estrojenler diye **üç gruba ayrılırlar.** Ancak üçüncü grupta olan dietilstilbesterol artık kullanılmamaktadır; bu nedenle aşağıda ilk 2 gruba değinilmiştir.

Bunlardan doğal estrojen ilaçlar (estradiol ve esterleri) ağızdan alındıklarında mide-barsak kanalından absorbe edildikten sonra karaciğerden ilk geçiş sırasında önemli oranda yıkılırlar; biyoyararlanımları düşük olur. Bu nedenle yüksek miktarda verilmeleri (örneğin 2 mg'lık estradiol tableti gibi) durumu hariç ağızdan kullanılmazlar. Sentetik steroid yapılı ilaçlar ve steroid-olmayan ilaçlar ise yukarıda belirtilen sakıncayı göstermezler ve ağız yolundan kullanılma üstünlüğüne sahiptirler.

1. Estradiol ve diğer doğal estrojenler

Estradiol: Sulu steril süspansiyon halinde **i.m. yoldan** kullanılır. Etkisi kısa sürdüğü için hergün injeksiyon yapılması gerekir; yerine koyma tedavisi için günde 0.2–0.5 mg dozunda uygulanır. Oral yoldan verildiğinde sistemik biyoyararlanımının düşüklüğünü telafi etmek için estradiol, parenteral dozunun yaklaşık 10 katı miktarda (günde 2–4 mg) **ağızdan** verilebilir. Türkiye dahil bazı ülkelerde, cilt üzerine 4 gün boyunca yapıştırılan ve sabit hızda günde 0.05 veya 0.1 mg ilaç salıverilen **estradiol transdermal terapötik sistem** (TTS, yama ["patch"], diğer adıyla flaster) şekli pazarlanmıştır (Estraderm gibi). Bazı ülkelerde estradiol TTS'nin haftada bir uygulanan şekli de pazarlanmıştır. Estradiol'un, ağızdan alınabilen ileride yazılı türevler şeklinde değil de flaster veya parenteral şekilleri gibi ilk geçişte karaciğere uğramayı gerektirmeyen şekillerde uygulanmasının **aşağıdaki üstünlükleri** gösterdiği ileri sürülmüştür: (i) estron gibi karaciğerde estradiol'dan oluşan ve etki kalıbı bazı farklılıklar gösteren daha az etkili metabolitin oluşması azalır ve (ii) karaciğerde yapılan ve yan tesirleri bakımından önemli olan proteinlerin (pıhtılaşma faktörleri, anjiotensinojen gibi) ve ayrıca hormon-bağlayan çeşitli globülinlerin sentezini pek artırmaz. Öte yandan, transdermal verilen estradiol'un DDL ve YDL gibi lipoproteinler üzerindeki elverişli etkileri oral verilen estrojenlere göre çok az olur veya hiç olmaz.

Estradiol esterleri: Bunların bitkisel yağdaki steril solüsyonları i.m. olarak injekte edilir. İnjeksiyon yerinden yavaş absorbe edildikleri için etkileri uzun sürer; absorbe edilen ester karaciğer ve diğer yerlerde hidroliz edilir ve böylece etkin serbest estradiol oluşur.

Estradiol valerat, iki haftada bir, **estradiol sipionat** ise 3–4 haftada bir injekte edilir. Yerine koyma tedavisi için birinci esterin bir kezlik dozu 2–20 mg, ikincininki ise 2–5 mg'dır. Diğer bir ester olan **estradiol dipropiyonat** haftada bir 1–5 mg dozunda injekte edilir. **Estradiol benzoat,** en kısa etki süreli esterdir. Günaşırı 5 mg dozunda i.m. injekte edilir.

Estradiol valeratın tablet şekli, ağızdan günde 1–2 mg dozunda replasman tedavisi için (örneğin menopozal şikayetleri düzeltmek için) kullanılabilir.

Konjüge estrojen karışımı (Premarin ve benzerleri): Gebe kısrak idrarından ekstraksiyon suretiyle elde edilir ve suda kısmen çözünen konjügatlar içerir. İçinde % 50–65 oranında sodyum estron sülfat ve % 20–35 oranında sodyum ekvilin sülfat bulunur. Son madde atlara özgü bir estrojen türevidir ve az miktarda olmak üzere diğer estrojenleri (hepsi sülfat şeklinde olmak üzere ekvilenin, 17-hidroksiekvilenin, 17α-estradiol, 17α-dihidroekvilenin gibi) de içerir. Bunlardan ekvilenin uzun eliminasyon yarılanma ömürlüdür ve karaciğerde protein sentezini belirgin şekilde artırır.

Konjuge olmamış estrojenler karaciğerden geçerken genellikle hızlı bir şekilde yıkıldıkları halde, konjüge estrojenler fazla yıkılmazlar. Bu nedenle konjüge estrojen karışımı **ağız yolundan** da etkilidir. Ağız yolundan yerine koyma tedavisi için günde 0.625 mg dozunda kullanılır; günde 1.25 mg dozunda da kullanılabilir. Sudaki steril solüsyonu i.m. ve gerektiğinde i.v. yoldan 0.2–20 mg dozunda injekte edilir. Ayrıca atrofik vajinit ve krausis vulvae'ye karşı kullanılan, **lokal uygulamaya özgü** ovül, krem ve losyon şekilleri vardır.

Epimestrol ve promestrien: Estradiol türevleridir. İlki ağızdan günde 5 mg ve ikincisi ağızdan günde 10 mg, ve ayrıca vajinal krem şeklinde kullanılır.

2. Sentetik steroid estrojenler

Etinilestradiol: 17α–alkillenmiş estradiol türevidir ve karaciğerde 17β–estradiol dehidrojenaz tarafından yıkılmaya dayanıklıdır. Oral kullanılan estrojenler içinde en etkin olanıdır. Oral verilişte sistemik biyoyararlanımı yaklaşık % 40'tır. Eliminasyon yarılanma ömrü 25 saat kadardır. Kitlesine göre, dietilstilbesteroldan 25 kez daha etkindir. Ancak oral verilen etinilestradiol karaciğer sinusoidleri içindeki kanda, periferik kandakine göre 4–5 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunur; bu nedenle karaciğerde kan pıhtılaşma faktörlerinin ve lipoproteinlerin apoproteinlerinin sentezini artırıcı etkisi belirginleşir. **Yerine koyma** tedavisi için günde ağızdan 0.005–0.015 mg dozunda kullanılır; bu doz ağızdan verilen günde 2–4 mg estradiola aşağı yukarı eşdeğerdir.Yüksek dozda estrojen verilmesi gereken durumlarda, günlük dozu 5 mg'a kadar çıkartılabilir. Karaciğerde yıkılması hızlı olmadığından etkisi uzun sürer; günde tek doz halinde verilir.

Mestranol: Etinilestradiol'un 3–metil türevidir. Vücutta metil grubunu kaybedip etinilestradiol'a dönüştükten sonra etkinlik kazanır. Ana bileşiğindekine eşit dozlarda verilir. En önemli kullanılış yeri oral kontraseptif preparatlarıdır.

Tibolon: Yapıca, sentetik projestinler olan noretiste ron ve noretinodrel'e benzer. Estrojenik (parsiyel agonist) zayıf projestojenik ve zayıf androjenik etkinliği vardır. Menopozal sendromun ve diğer estrojen eksikliği durumlarının (gonadotropin salıverici hormon analogları ile tedavi gibi) sıcak basması, terleme ve başağrısı gibi belirtilerini düzeltmek ve osteoporoz gelişmesini önlemek için günde ağızdan 2.5 mg verilir. Hormona bağımlı tümörü olanlarda ve kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olanlarda (tromboflebit ve tromboembolik hastalık dahil) kontrindikedir.

Kombine estrojen ve projestin preparatları

Estrojenik ilaç içeren müstahzarların bir bölümü tek başına estrojenik ilaç içerir; diğer bölümü ise onunla birlikte bir projestin içerir. Kombine preparatların, kullanılış amacı ve amaca uygun olarak içerdikleri steroidin farmasötik şekildeki miktarı bakımından fark gösteren **3 türü vardır: (i)** Oral kontraseptif olarak kullanılan müstahzarlar: Bunlar suprafizyolojik dozda steroid içerirler (bkz. 83. Konu). **(ii)** Hormon replasman tedavisi (HRT) için kullanılan müstahzarlar: Fizyolojik (görece düşük) dozda steroid içerirler (2 sayfa ileri bkz). Bunlar gebeliği önlemek için yetersiz kalırlar. Menopoz dönemine gelmiş olan kadınların, son menstrüel kanamadan sonra 2 yıl (50 yaşın altında iseler) veya 1 yıl (50 yaşında ya da daha fazla iseler) potansiyel olarak doğurgan (fertil) oldukları kabul edildiğinden bunların HRT ile birlikte hormonal – olmayan bir gebelik önleme yöntemi (bkz. 83. Konu) kullanması tavsiye edilir. **(iii)** Farmakolojik dozda estrojen ve projestin içeren, bazıları parenteral uygulanan ve yukardaki amaçlar dışında kullanılan kombinasyonlar: Bunlar endometriyozun, hipermenore ve hipomenorenin, disfonksiyonel kanamaların ve projesteron eksikliği ile ilişkili habitüel aborsiyonun tedavisinde kullanılırlar ya da primer veya sekonder amenorelerde menstrüel siklus oluşturmak gibi diğer jinekolojik indikasyonlarda uygulanırlar.

Fitoestrojenler: Besinler içinde alınan bitkisel kaynaklı doğal estrojenlerdir. Kimyaca difenolik bileşiklerdir. Bazı bitkisel kaynaklı ürünler bazı ülkelerde etkisi kuşkulu alternatif tedavi preparatları olarak pazarlanmıştır. Fitoestrojenlerle ilgili ilk gözlem özel bir yonca çeşidi ile beslenen koyunlarda üreme bozukluğunun meydana gelmesi konusunda yapılmıştır. Kekik, meyan kökü, şerbetçi otu (biraya katılır), kızıl yonca, maydonoz, sarmısak, soya, pirinç, buğday, kahve, keten tohumu, hurma, nar, vişne ve kiraz dahil, yaklaşık 300 kadar bitkiden veya bitki kısmından şimdiye kadar en az yirmi fitoesterojen niteliğinde bileşik elde edilmiştir. Bu bitkilerin bir kısmı yüzyıllardır halk ilacı olarak kullanılmaktadır (soya kaynaklı ürünlerin Doğu Asya ülkelerinde menopozal sıcak basmasına karşı kullanılması gibi). Bunlar doğal estrojenler gibi yağda çözünür değil, suda çözünür maddelerdir. Bu nedenle vücutta hızla yıkılırlar ve dokularda depolanmazlar. Bu maddelerin en fazla incelenenleri soya fasulyesi kaynaklı izoflavonoid yapılı maddelerdir; bunlardan ikisi, **genistein** ve **daidzein,** estrojen–benzeri etkinlik gösterir; ancak ilaç olarak kullanılan estrojenlere göre zayıf etkilidirler. Bitkilerin fitoestrojen içeriği estrojen ve projesteron reseptöründen zengin doku homojenatları üzerinde **radyoreseptör testleri** ile ölçülmüştür. Bu incelemelere göre fitoestrojenler estrojen reseptörlerine–bağlananlar ve projesteron reseptörlerine–bağlananlar olarak iki gruba ayrılmışlardır. Birinci gruptaki ekstreler, estradiol gibi estrojenik agonist niteliğindedir, ikinci gruptakiler estrojen antagonisti veya nötraldirler.

KULLANILIŞ

Estrojenik ilaçlar çeşitli indikasyonlarda genel olarak **aşağıdaki amaçlarla** kullanılırlar: (i) endojen estrojenlerin etkisini **taklit etmek veya pekiştirmek,** (ii) overlerin gelişme bozukluklarında veya postmenopozal kadınlarda olduğu gibi eksilmiş olan hormonu **yerine koymak (replasman)** (iii) disfonksiyonel kanamalarda olduğu gibi estrojen/projesteron düzeyindeki **dengesizliği düzeltmek,** (iv) anormal bir proçesi **baskı altına alarak düzeltmek** (hirsutizm ve endometriyoz gibi) ve (v) **gebeliği önlemek** (kontrasepsiyon).

Genel olarak uzun süre estrojen kullanılmasını gerektiren bütün durumlarda, estrojenler, bir projestinle kombine olarak ve devamlı değil, **siklik yani periyodik** olarak kullanılırlar. Sık kullanılan bir siklik uygulama programı her ay üç hafta (21 gün) estrojen uygulanması ve ayın kalan kısmında ilacın kesilmesidir; uygulama süresi 25 güne çıkarılabilir. Estrojenin kesilmesi sonucu bir hafta içinde,

menstrüasyona benzeyen bir şekilde, kanama ile endometriyum atılır; buna **kesilme kanaması** (withdrawal bleeding) adı verilir. Ertesi ay, bu siklik uygulama yeniden başlatılır. Hastanın siklik ilaç almasının düzenli olmasını teşvik etmek için uygulamaya her ayın ilk günü başlanır; böylece her siklus, takvim ayına denk getirilir. Estrojene bağlı **endometriyum hiperplazisi riski** tek başına estrojen kullananlarda, hiç kullanmayanlara göre yaklaşık beş kez fazladır. Estrojenler endometriyum hiperplazisi yanında endometriyum kanseri riskini de artırırlar. Estrojenik ilacın bir projestin ile kombine verilmesinin nedeni bu riski önlemektir. Projestin, estrojen ile tercihan üç hafta boyunca kombine edilebileceği gibi, sadece ayın son yarısında da kombine edilebilir. Son 10–13 gün minimum dozda projestin verilmesi yeterlidir. Bu amaçla ağızdan günde 2.5–10 mg medroksiprojesteron asetat, 0.35–1.05 mg noretindron veya uygun dozda diğer bir projestin verilebilir. Birlikte projestin uygulanması, endometriyum hiperplazisini önleme yanında estrojen kesilmesine bağlı kanamanın daha düzenli ve daha az olmasını da sağlar. Uygulamanın siklik yapılmasının nedeni, her siklus sonunda, fizyolojik durumda olduğu gibi, endometriyum atılmasını sağlamaktır; bu olay hiperplazisinin engellenmesine de katkı yapar. Histerektomi yapılmış kadınlarda projestin eklenmesine gerek yoktur, estrojenik ilaç tek başına verilebilir.

Sözkonusu kanser tehlikesi nedeniyle, uzun süren tedavide hasta en az 6–12 ayda bir tıbbi muayeneye tabi tutulmalı ve bu sırada endoservikal kanal sıvısından yayma yapılarak tarama uygulanmalıdır.

Estrojenlerin **kullanıldığı başlıca tıbbi durumlar** aşağıda belirtilmiştir.

Menopozal ve postmenopozal bozukluklara karşı *hormon replasman tedavisi (HRT)*

Menopoz sırasında overlerden estrojen salgılanmasının durması, bu dönemde ve onu izleyen menopoz–sonrası dönemde başlangıçta belirtildiği gibi kadınların önemlice bir kısmında (Batı toplumlarında yaklaşık %80'inde, bazı Doğu Asya toplumlarında ise %10'unda) aşağıdaki **menopoz belirtilerinin** ortaya çıkmasına yol açar: **nöbet şeklinde gelen** sıcak basması (sıcaklık hissi, "flash"), yüz ve göğsün üst kısmında ciltte kızarma ("flush"), aşırı terleme ve diğer otonom sinir sistemi bozukluğu veya **vazomotor instabilite** belirtileri ve buna bağlı uyku bozukluğu ve irritabilite, ve ayrıca **sürekli olarak ortaya çıkan** depresyon, diğer duygudurum bozuklukları, seksül işlevde azalma, mesane inkontinensi, alt idrar yolu ve vajina atrofisi. Bunlara estrojen eksikliğine bağlı **metabolik bozukluklar** (YDL kolesterolu düzeyinde azalma ve DDL kolesterolu ve total kolesterolde yükselme) ile bunlara bağlı **ateroskleroti̇k damar hastalıklarının** insidens hızında artma, ayrıca kemik rezorpsiyonunun artmasına bağlı **osteoporoz** da (bkz. 84. Konu) eşlik eder. Nöbet şeklinde gelen belirtiler hasta için en sıkıntılı olanlardır ve genellikle menopozdan sonra ortalama beş yıl içinde azalır veya geçerler. Metabolizma ve kemik düzeyindeki olaylar ilerleyicidir.

HRT yukarıda sayılan menopoza bağlı bozukluklardan esas olarak sıcak basması ve benzeri otonom sinir sistemi bozuklukları, vazomotor instabilite ve ruhsal bozuklukları kapsayan **menopoz sendromuna, postmenopozal osteoporoza** ve **vajina atrofisine** karşı kullanılır. Lipid metabolizması bozuklukları ve ateroskleroz gelişmesine karşı kullanılmamalıdır. Koroner arter hastalığını önlemez, aksine hastalık riskini artırabilir. **Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde** bifosfonatlar gibi daha az riskli tedaviler tercih edilir (bkz. 80. Konu). Vajina atrofisinin tedavisinde estrojenlerin vajinaya ovül veya krem ya da pomad şeklinde lokal uygulanması daha uygundur.

HRT, düşük dozda **estrojen** veya **estrojen + projestin kombinasyonu** vermek suretiyle yapılır. Projestin eklenmesinin nedeni esas olarak, estrojenin endometriyum kanseri yapma riskini önlemektir. Bu nedenle uterusu olmayan (histerektomi yapılmış) kadınlarda estrojen tek başına kullanılabilir. Ancak uterus dışında endometriyum dokusu oluşmuş olan endometriyozlu kadınlarda estrojene bağlı endometriyum kanseri riski ortadan kalkmış değildir. Bu açıklamalara göre HRT'de yerine koyma, **estrojen bağlamında yapılmaktadır**; projestinin katkısı eksiği kapatmaktan çok, estrojenin kanserojen etkisini engellemektir. Ancak daha önce açıklandığı gibi projestin katılması meme kanseri riskini azaltmaz, artırır.

HRT, kadın yeterince uyunç gösterdiği ve bir kontrendikasyon ortaya çıkmadığı takdirde ileri yaşlara kadar sürdürebilir. Ancak 65 yaşını geçmiş kadınlarda HRT uygulanması ile ilgili deneyim fazla değildir. Uygulama ağızdan her gün günde bir kez verilen estrojen ilaçla 25 günlük (veya bazen 21 günlük) **periyodlar (sikluslar) halinde ya da sürekli (kesintisiz)** yapılır. Günümüzde sürekli estrojen uygulaması daha çok tavsiye edilmektedir. Daha önce belirtildiği gibi, pratik nedenlerle ilaç uygulama siklusu, takvim ayına uydurulur. Uygulama ister periyodik, ister sürekli olsun, projestin kısıtlı süre verilir (her ay 12 gün, ancak on günü tavsiye edenler de vardır). Buna göre periyodik uygulama sürekli ise veya 25 günlükse her ayın 16. ve 25. günleri arasında on gün veya 14. ve 25. günleri arasında, bu günler dahil 12 gün, günde bir kez projestin verilir. Yirmibir günlük uygulamada yukardakine esas olarak benzeyen bir takvim uygulanır. Periyodik uygulamada her ayın sonuna doğru ilacın kesilmesi 83. Konuda oral kontraseptif uygulaması için açıklanan, menstrüel kanamayı taklit eden bir vajinal kanamaya neden olur; buna **kesilme kanaması** ("withdrawal bleeding") adı verilir. Kanama bitmiş olsun veya olmasın izleyen ayın ilk günü, sonraki uygulamaya başlanır. Sürekli uygulamada estrojen verilmesinin kesilmemesine karşın, uygulamanın ilk yılında arada düzensiz zamanlarda aşikar vajinal kanama veya külotta lekelenme şeklinde hafif kanama olabilir. Bu durum ilk yıldan sonra genellikle kadınların yaklaşık %80'inde ortadan kalkar.

Vurgulanması gereken önemli bir nokta HRT uygulamasında kullanılan ve bir kezde verilen günlük estrojen ve

TABLO 82.1

Avrupadaki kadınlarda HRT'nin kanser ve kalp-damar sistemiyle ilişkili başlıca riskleri, 1000 kadın başına olgu sayısı belirtilmiştir (BNF62, 2011'den alınmıştır)

Risk Türü	Yaş dilimi	HRT kullanmayanlarda toplumdaki insidensi		Sadece estrojen içeren HRT'nin ilave olgu sayısı		Kombinasyon (estrojen + progestojen) içeren HRT'nin ilave olgu sayısı	
		5 yıl <	10 yıl <	5 yıl <	10 yıl <	5 yıl <	10 yıl <
Meme kanseri[1]	50-59	10	20	2	6	6	24
	60-69	15	30	3	9	9	36
Endometriyum kanseri[2,3]	50-59	2	4	4	32	AD[9]	AD[9]
	60-69	3	6	6	48	AD[9]	AD[9]
Over kanseri	50-59	2	4	1>	1	1>	1
	60-69	3	6	1>	2	1>	2
VTE (venöz tromboembolizm)[4,5]	50-59	5		2		7	
	60-69	8		2		10	
İnme[6]	50-59	4		1		1	
	60-69	9		3		3	
KKH (Koroner kalp hastalığı)[7,8]	70-79	29-44		AD[9]		15	

1. Tibolon meme kanseri riskini artırır, fakat artma oran kombine HRT'ye göre daha düşüktür.
2. Mevcut kanıtlar tibolonla endometriyum kanseri riskinin arttığını düşündürmektedir. Ortalama 68 yaşındaki kadınlarda 2.7 yıl kullanımdan sonra plasebo kullananlardakine kıyasla ilave 1 endometriyum hiperplazisi ve ilave 4 endometriyum kanseri tanısı konulmuştur.
3. 28 günün en az 10 gününde projestojen (projestin) eklenmesi ilave riski büyük ölçüde azalttığı ve her gün projestojen eklenmesi ilave riski ortadan kaldırdığı için endometriyum kanseri riski güvenilir şekilde kestirilemez.
4. Mevcut veriler kombine HRT kullanan veya hiç HRT kullanmayan kadınlara kıyasla tibolonun VTE riskini artırmadığını düşündürmektedir.
5. Ağız-dışı yollardan HRT uygulanması ile ilişkili tromboembolizm riskinin derecesi kesin belirlenmemiş olmakla beraber transdermal verilişle düşük olabilir.
6. Tibolon kullanımı inme riskini tedavinin birinci yılından başlayarak yaklaşık 2.2 kez artırır; inme riski yaşa bağımlıdır ve bu nedenle tibolon kullananlarda inme mutlak riski yaşla artar.
7. Kombine HRT'ye menopozdan 10 yıldan uzun bir süre sonra başlayan kadınlarda koroner kalp hastalığı riski artar.
8. Mevcut veriler tibolonla koroner kalp hastalığı riski hakkında bir hükme varmak için yetersizdir.
9. AD: Fark istatistikçe anlamlı değil.

projestin dozunun, **fizyolojik düzeyde** ve gebeliği önlemek için kullanılan oral kontraseptif haplar (bkz. 83. Konu) içindeki farmakolojik dozdan daha düşük olmasıdır. Bu nedenle ve doğal menopozdan sonra kadınların doğurganlığı bir süre daha devam edebildiğinden 50 yaş veya altındaki kadınların kontrasepsiyon istiyorsa HRT yanında hormonal-olmayan ek bir gebeliği önleme yöntemi uygulaması gerekir. Daha önce de belirtildiği gibi, elli yaşın altındaki kadınların son menstrüasyondan sonra 2 yıl daha ovülasyon ve döllenme potansiyelini koruduğu kabul edilir. Menstrüasyonu 50 yaş veya üstünde kesilenlerde bu süre 1 yıla iner. Bu dönemde FSH ölçümünün yüksek çıkması tek başına, döllenebilirliğin veya doğurganlığın (fertilitenin) kaybı anlamına gelmez.

Tibolon dahil HRT uygulamasının bütün türlerinde uygulamaya başladıktan sonra 1-2 yı içinde **meme kanseri riski** artmaya başlar. Risk artması HRT'ye başlama yaşı ile değil, uygulama süresi ile ilişki gösterir. Uygulamanın kesilmesi ile riskteki artma veya ek risk 5 yıl içinde ortadan kaldar. HRT uygulananlarda meme kanserinin mamografi ile ortaya çıkarılması, (yalnız-estrojenle yapılan) HRT'nin memede mamografik dansiteyi artırması nedeniyle güçleşir. Tibolon alanlarda dansite artması daha az olur. Yalnız-estrojen uygulanarak yapılan HRT, doz ve kullanma süresiyle orantılı bir şekilde **endometriyum kanseri riskini** de artırır. Yukarıda açıklandığı gibi estrojenik ilacın bir projestin ile kombine verilmesi, sözü edilen riski azaltır ve önler; fakat meme kanseri riskini artırır. Kombine veya yalnız-estrojen şeklinde uygulanan HRT **over kanseri riskinde** küçük çapta bir artma yapar ve bu, uygulama kesildikten sonra risk artması birkaç yıl içinde kaybolur.

HRT'nin endometriyum kanseri, meme ve over kanseri riskinde artma yanında önemli diğer sakıncaları **venöz tromboembolizm (VTE)** ve ona bağlı akciğer embolizmi riskini belirgin şekilde artırması ve inme ve koroner arter hastalığı riskini hafif de olsa artırmasıdır. Risk artması genellikle yaşa bağımlıdır ve kullanım süresi ile artar. HRT'nin kanser ve kalp-damar sistemi ile ilişkili riskinin boyutu Tablo 82.1'de gösterilmiştir. Kontraseptif dozda sürekli estrojen veya estrojen+projestin kullananlarda risk artması daha fazladır (bkz. 83. Konu).

HRT uygulaması için ya estrojen içeren bir hap ve projestin içeren hap yukarıdaki takvime göre ayrı ayrı kullanılır ya da HRT'ye özgü iki ilacı aynı hapta içeren sabit kombine müstahzarlar (bkz. Müstahzar Örnekleri kısmı) kullanılır.

HRT için kullanılan estrojen/projestin genellikle ağızdan veya TTS (flaster) halinde uygulanır. İntramüsküler olarak depo preparat injeksiyonu veya ciltaltına implant yerleştirme şeklindeki uygulamalar kontrollu denemelerle fazla incelenmemişlerdir; bunlardan absorbe edilen günlük ilaç miktarı, diğer iki yoldan verilişteki kadar belirli ve düzenli değildir. İlaçlar ve dozlamları Tablo 82.2'de gösterilmiştir.

Vajinada meydana gelen kuruma ve atrofi ve alt idrar yolu şikayetlerini düzeltmek için estrojenler **lokal olarak**

TABLO 82.2

Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi için uygulanan estrojen ve projestin ilaçlar ve dozlamları

İLAÇ	DOZLAM
A. Estrojen	
Konjüge estrojenler (Premarin)	0.625 mg/gün, ağızdan
Mikronize estradiol	2–4 mg/gün, ağızdan
Mikronize estradiol valerat	2 mg/gün, ağızdan
Etinilestradiol	5–15 μg/gün, ağızdan
Estradiol	25–100 μg/gün, TTS
Konjüge estrojenler (Premarin)	0.625 mg/gün, TTS
B. Projestin	
Medroksiprojesteron asetat	5–10 mg/gün, son 12 gün/siklus, ağızdan
Mikronize projesteron	200 mg/gün, son 12 gün/siklus, ağızdan
Didrojesteron	10–20 mg/gün, son 12 gün/siklus, ağızdan
Noretisteron	0.7–1 mg/gün, son 12 gün/siklus, ağızdan veya 0.35–0.5 mg/gün, sürekli, ağızdan
Noretindron asetat	1 mg/gün, sürekli, ağızdan

vajinaya uygulanabilir. Bu şekildeki uygulama, vajiniti, uretriti ve cinsel ilişki sırasında ortaya çıkan ağrı (disparanöria)'yı da düzeltir. Bu amaçla: (i) 0.25 μg'lık **estradiol vajinal tableti** veya gramında 1 mg estriol içeren **vajinal krem** ya da gramında konjüge estrojenler içeren **vajinal krem** haftada iki kez vajina içine uygulanır. Diğer bir alternatif vajinanın dibine, uterus kollumunun etrafına günde 7.5 mikrogram estradiol salan (silikon elastomerinden yapılmış) **uzun etkili servikal halka** (diğer adıyla vajinal halka, bkz. 83. Konu) yerleştirmektir. Halka 90 günde bir değiştirilir. Halka şeklinde uygulanan estrojenin, vajinadan kısmen absorbe olmasına karşın sistemik yan tesirleri belirgin değildir. Ancak, estrojen krem şeklinde kullanılırsa sistemik etki belirgin olabilir ve endometriyumu korumak için her takvim ayı 10 veya 12 gün ağızdan projestin alınmalıdır.

Standart ilaçlarla yapılan HRT uygulaması nöbetler halinde gelen sıcak basması, kızarma ve benzeri belirtileri düzeltmezse ağızdan aşağıdaki **estrojen+androjen kombinasyonları** kullanılabilir:

İlaç	Dozlam
Konjüge estrojenler	0.625 veya 1.25 mg/gün
+ metiltestosteron	1.25 veya 2.5 mg/gün

Önce küçük dozlu kombinasyon (0.625 mg KE + 1.25 mg MT) denenmeli, sonuç yeterli olmazsa iki kat ilaç içeren kombinasyona geçilmelidir. Tedaviye **metiltestosteronun eklenmesi** alopesi, akne, kıllanma ve ses kalınlaşması gibi virilasyon belirtilerine ve plazma lipid profilinin olumsuz yönde değişmesine neden olabilir (bkz. 81. Konu). Öte yandan metiltestosteron menopozal dönem ve sonrasında kadınlarda azalmış olan libido ve cinsel işlevi artırabilir.

Kemikte menopozdan sonra rezorpsiyon artmasına bağlı **osteoporoz**un sonlanımları olan **kemik mineral dansitesindeki azalma** ve **kırık insidensindeki artma,** HRT ile azaltılır. Üç yıllık uygulamanın kemik dansitesini plasebo alanlara göre **vertebralarda 3.5–5 ve kalça kemiğinde 1.7 yüzde puanı** artırdığı saptanmıştır. Ancak bu indikasyonda HRT, ek bir indikasyon yoksa, daha önce değinildiği gibi artık birinci sıra tedavi değildir.

Menopoza eşlik eden **depresyonu, diğer duygudurum bozukluklarını ve uyku bozukluğunu** HRT düzeltir. Kombine uygulamanın yaşlılığa bağlı olarak Alzheimer hastalığı dahil kognitif işlevlerin azalmasını, cilt atrofisi ve kırışıklık artması, katarakt gelişmesi, diş kaybı ve periodontal hastalık, kolon gelişmesini de azalttığı bildirilmiştir; ancak bu konunun büyük boyutlu denemelerle iyice kanıtlanması gerekir.

HRT'ye özel kombine haplar, kontraseptif etki için, yukarıda açıklandığı gibi, yeterli değildir.

Estrojenlerin diğer kullanılış yerleri

Oral kontrasepsiyon: Etinilestradiol ve mestranol gibi sentetik, steroid yapılı ve ağızdan alınabilen estrojenlerin en geniş kullanılış yeri gebeliğin önlenmesidir (bkz. 83. Konu).

Amenore: Menstrüasyon görmeme (amenore) çeşitli nedenlere bağlı bir sendromdur. Klinik tanımı, 16 yaşa kadar menarş'ın (ilk menstrüasyonun) olmaması (sekonder seks karakteristikleri oluşsa bile) veya daha önce periyodik menstrüel kanaması olanlarda 6 ay veya daha uzun bir süredir menstrüasyonun kesilmiş olmasıdır. Olguların çoğunda temel patoloji **hipogonadizm**'dir; bu çoğu zaman over yetersizliğine bağlı hipergonadotropik hipogonadizm şeklinde ve seyrek olarak hipogonadotropik hipogonadizm şeklindedir. **Birincil amenore,** genellikle **konjenital over disjenez'i** (Turner sendromu) denilen overlerin gelişmemesine bağlı over yetersizliği durumunda ortaya çıkar. **İkincil amenorede,** birincil neden çocuklukta başlayabilir; bu durumda hasta hiç menstrüasyon görmemiştir. İkincil amenore puberteden sonra da başlayabilir; hasta bir süre menstrüasyon gördükten sonra kesilmiştir. İkincil amenorenin **çok çeşitli nedenleri vardır.** Bunlar arasında adrenal korteks hipo– veya hiperfonksiyonu, tiroid bozuklukları, diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, beslenme bozuklukları, serviks ve vajina ile ilgili konjenital anatomik bozukluklar, ağır anemi, psişik veya somatik stres vb. bulunur.

İkincil amenore **tedavisinde** uygulama primer nedenin düzeltilmesine yöneliktir. Amenore olgularının % 80'inde amenoreye, **kronik anovulasyon** (ovulasyon olmaması) eşlik eder; bunun özel bir tipi *polikistik over hastalığı*dır. Bu hastalıkta estrojenlerin çoğu adrenal kaynaklıdır, amenore ile birlikte hirsutizm, obezite, FSH düzeyinde azalma, fakat LH düzeyinde aşırı artma vardır. Estrojenler ve projestinler amenore olgularında hem tanı için ve hem de gerektiğinde tedavi için kullanılırlar. **Bunları uygulamadan önce amenorenin gebeliğe bağlı olmadığından emin olmak gerekir.**

Hormonlarla yapılan **tanı testi,** amenoreye yol açan endokrin bozukluğun yeri (over, endometriyum, ön hipofiz veya hipotalamus) hakkında bilgi verir.

Hastada yeterli estrojen salgısı olup olmadığını anlamak ve *endometriyumun yanıt verme yeteneğini* ortaya koymak için **projestinlerle test** yapılır. Bu amaçla: (i) projesteron solüsyonu tek doz halinde 100–200 mg i.m. injekte edilir veya, (ii) daha iyisi, 5 gün süre ile ağızdan günde 10 mg medroksiprojesteron asetat verilir. İnjeksiyondan sonra veya ağızdan ilaç verilmesi kesildikten sonra 3–5 gün içinde uterus kanaması olursa, endometriyumda yeterli bir estrojenik stimülasyonun varolduğu ortaya konulmuş olur ve anovülasyon olasılığı fazladır. Böyle bir sonuç overlerde foliküler mekanizmanın çalışmasının düzensiz olduğunu veya gonadotropinlere yeterli derecede yanıt vermediğini ya da ön hipofizden uygun miktar da ve uygun zamanda gonadotropin salgılanmadığını gösterir. Kesilme kanaması olmamışsa overlerin çalışmadığı ve dolayısıyla endometriyum üzerinde estrojenik bir stimülasyon bulunmadığı ya da uterusun kapalı olduğu (uterus sineşisi bulunduğu) anlaşılır. 4 haftalık kombine oral estrojen+projestin uygulaması yapılır; ilaç kesildikten sonra kanama olmazsa bozukluk overde değil, uterustadır.

Birincil over yetersizliğinin düzeltilmesi için, **yerine koyma tedavisi** yapılarak jenital organların ve sekonder seks karakteristiklerinin geliştirilmesi ve sürdürülmesi sağlanır. İkincil seks karakteristiklerinin başlatılması için estrojen fizyolojik dozda tek başına yeterli olabilir. Fakat tek başına estrojen kullanmanın sakıncalarını önlemek için ve gelişmenin sürdürülmesi için bir projestinle birlikte kullanılır: Tavsiye edilen bir program şöyledir: ilk 12 gün ağızdan 0.625 mg (veya bazen iki katı) konjüge estrojen preparatı verilir; son 10 gün estrojene ilave olarak ağızdan günde 10 mg medroksiprojesteron asetat verilir. Böylece her ay toplam 22 günlük siklik uygulama yapılır.

Başlangıçta 1 yıl kadar, yerine koyma dozunda sadece estrojen verilerek gelişme sağlanabilir ve sonra yukarıdaki siklik kombine uygulamayla gelişme sürdürülür. Sözkonusu durumda yapılan siklik kombine tedavi için oral kontraseptif haplar kullanılmaz; çünkü bunlar yerine koyma için gereken fizyolojik dozun üstünde (farmakolojik veya suprafizyolojik dozda) ilaç içerirler.

Dismenore: Bu durum birincil veya endometriyoz olgularında olduğu gibi ikincil olur. Primer dismenorenin nedeninin luteal dönemde, projesteron etkisi altında myometriyumda aşırı miktarda prostaglandin yapılması olduğu sanılmaktadır. Bunun için kombine estrojen tedavisi ile ovülasyon ve steroidojenez inhibe edilerek dismenore önlenebilir. Bu amaçla oral kombine kontraseptif müstahzarları kullanılabilir. Ayrıca indometasin, diklofenak, naproksen vb. gibi güçlü prostaglandin sentez inhibitörü antiinflamatuvar ilaçlar verilebilir.

Kız çocukların aberrant büyüme durumları: Normal büyümenin patolojik sayılmayan,alışılmışın dışındaki (aberrant) şekillerinde estrojenlerle tedavi yapılabilir. Bu aberrant durumlar, tanımları gereği başka bir bozukluğa (hipogonadizm, jigantizm vb. gibi) bağlı olmayan **bünyesel (konstitüsyonel) durumlardır.** Ancak bir bozukluğa bağlı olan sekonder büyüme bozukluklarından ayırt edilmeleri gerekir. Bünyesel nitelikte olan aberrant büyüme şekillerinde tedavi yapılmasa bile normal puberte yaşından birkaç yıl sonra şikayetler ortadan kalkar. Ancak çocuğun ve ailenin psişik stresi hekimi tedavi yapmaya zorlar.

Aberrant büyüme şekillerinden biri, kız çocuklarında **aşırı büyüme**nin **eşlik ettiği puberte gecikmesidir.** Puberte gecikmesinin iki boyutu vardır. Şöyle ki 13 yaşa kadar meme gelişmesi olmamışsa klinik bakımdan **pubertenin başlangıcı gecikmiştir;** eğer menstrüel kanama, memelerin gelişmeye başlamasından sonra 5 yıl içinde olmamış ise **pubertenin gelişmesi veya ilerlemesi bozuktur.** Puberte gecikmesi kızlarda, erkek çocuklara göre çok daha seyrek görülür ve olguların çoğunda over yetersizliğine bağlı **hipergonadotropik hipogonadizm** sendromunun veya hipotalamik–pituviter eksenin yetersizliğine bağlı olan **hipogonadotropik hipogonadizm** sendromunun bir belirtisi olarak kendini gösterir. Hipogonadizm ile bir ilişkisi olmayan aşırı büyüme ile birlikte puberte gecikmesi durumunda yüksek (farmakolojik) dozda estrojen bir projestinle kombine olarak siklik biçimde verilerek büyüme baskı altına alınabilir. Bu uygulamada estrojen dozu, yerine koyma tedavisindekinin 10 katı kadardır. Örnek bir program, devamlı olarak günde 5–10 mg ağızdan konjüge estrojen veya eşdeğerinin verilmesi ve her ayın sonuna doğru 7–10 gün günde 10 mg medroksiprojesteron asetat veya 1.4–4.2 mg noretindron verilmesidir; projestin'in kesilmesi siklik kanamaya neden olur.

Aberrant büyüme durumlarının **ikinci bir şekli, pubertenin bünyesel gecikmesi** (constitutional delay of puberty, CDP) **ile birlikte büyümenin de gecikmesi**dir. Bu durum erkeklerdeki bünyesel hızlı büyüme gecikmesi durumuna benzer. Tedavisi için 3 ay süre ile replasman dozunda ağızdan estrojen verilir (günde 5–10 μg etinilestradiol veya 0.625–1.25 mg konjüge estrojen karışımı). Gelişme geriliği devam ediyorsa, 6 ay aradan sonra ikinci bir üç aylık kür yapılır. Sekonder seks karakteristikleri belirmişse estrojen 21–25 gün süre ile siklik bir şekilde verilir ve ara kanaması (bkz. 87. Konu) oluyorsa, estrojen siklusunun son 10 günü ağızdan projestin (örneğin günde 5–10 mg medroksiprojesteron asetat) verilir. Bu çocuklarda bü-

yüme hormonu eksikliği söz konusu ise önce bu hormonla tedavi yapılır ve sonra estrojen tedavisine geçilir. 17 yaşına kadar gelişmede düzelme olmazsa gonadotropin eksikliği söz konusu olabilir.

Hirsutizm: Adrenal korteksinin veya overlerin aşırı miktarda androjen salgılaması, kadınlarda hirsutizme (aşırı kıllanmaya) ve amenoreye neden olur. Özellikle estetik bakımdan can sıkıcı olan hirsutizme karşı, ACTH salgılanmasını baskı altında tutmak için altı ay düşük dozda glukokortikoid tedavisi uygulanır; **eğer durum düzelmediyse,** androjenlerin over kaynaklı olduğuna hükmedilerek periyodik estrojen tedavisi yapılır. Estrojen tedavisinin, etkilerinin belirgin hale gelmesi için bir yıla kadar uzayabilen bir süre uygulanması gerekir; çünkü tedavi yeni kıl çıkmasını önler, fakat daha önce çıkanların düşmesini hızlandırmaz. Aynı amaçla depo medroksiprojesteron asetat injeksiyonu veya kombine oral kontraseptif müstahzarları verebilirler. Oral kontraseptif olarak, dezojestrel veya jestoden gibi, sentetik projestinler içinde en az androjenik yan tesiri olan bir projestin içeren kombinasyonlar tercih edilir. Hirsutizm tedavisinde üçüncü bir yaklaşım **siproteron asetat** gibi antiandrojenik bir ilaç verilmesidir (bkz. 81. Konu).

Eğer Cushing sendromu veya hastalığı, konjenital adrenal hiperplazisi veya over ya da adrenal korteks tümörü varsa bu durumlara özgü tedavi uygulanmalıdır. Eğer hirsutizm ile birlikte virilizm yapacak derecede androjen fazlalığı varsa, bunun tümöre bağlı olma ihtimali fazladır. Estrojen tedavisi sadece, böyle bir durum yoksa uygulanır.

Disfonksiyonel uterus kanamaları: Bu kanamalar, eğer projesteron'un egemen olması sonucu **endometriyumun atrofik kalmasına bağlı** ise estrojen tedavisi yapılır. Bu klinik duruma ve tedavisine projestinler bölümünde değinilmiştir.

Endometriyum hiperplazisine bağlı uterus kanamalarında yüksek dozda kısa süre estrojen verilmesi (örneğin 2–3 saatte bir ağızdan 10 mg dietilstilbestrol) veya i.v. 20 mg estriol süksinat injeksiyonu kanamayı geçici olarak durdurabilir. Hiperplazinin uzun süreli tedavisi için projestinler kullanılır.

Diğer kanamalar: Kapiler kanama eğiliminin arttığı durumlarda (hemorajik diyatez), herediter telenjiektazide ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında gelişen gastrointestinal telenjiektazilere bağlı kanamalarda **oral estrojen veya kombine estrojen–projestin** tedavisi başarılı bulunmuştur. Ancak antikoagülan etkinliği daha güçlü olan **danazol** belirtilen kanama durumlarında estrojenlere tercih edilir. Diğer kanamalı durumlarda estrojenler yeterli bir antikoagülan etkinlik göstermezler.

Primer hiperparatiroidizmin tedavisi: Bu klinik durumda cerrahi girişimle paratiroid bezleri çıkartılarak radikal tedavi yapılır. Cerrahi girişim yapılamıyan olgularda estrojenik ilaçlarla, yükselmiş olan kalsemi düşürülebilir.

YAN TESİRLERİ

Estojenlerin en sık görülen yan tesiri **bulantıdır**; aşırı dozda verildiklerinde **kusma ve diyare** de oluşabilir. Karın krampı ve şişkinliği yapabilirler. Gebeliğin başlangıcında olduğu gibi, bulantı özellikle sabah vakti fazla olur; uzun süren tedavi sırasında ilk birkaç haftadan sonra kendiliğinden kaybolur. Bulantı nedeniyle iştah pek etkilenmez ve kilo kaybı genellikle olmaz. İlacın ağızdan veya parenteral verilmesi bulantı insidensini değiştirmez.

Uzun süren estrojen tedavisi, kistik **endometriyum hiperplazisine** ve buna bağlı olarak öngörülemeyen zamanlarda aşırı kanamalara neden olur. Estrojenler endometriyum hiperplazisini endometriyum kanserine dönüştürebilir. Bu etkiler sadece uterusun endometriyumunda değil endometriyoz durumunda ektopik uterus-dışı endometriyumda da meydana gelebilir. Bu önemli yan tesirleri önlemek için, estrojenler yukarıda belirtildiği şekilde periyodik olarak kullanılır ve böylece kanamanın daha az miktarda ve öngörülen zamanda olması sağlanır. Birlikte bir projestin verilmesi, hiperplaziyi ve kanamayı daha da azaltır. Ufak dozda veya androjenlerle birlikte verilmeleri de hiperplazinin ve kanamanın hafif olmasını sağlayabilir.

Estrojenlerin **kanserojen** etkilerine yukarıda HRT ile ilgili bölümde ve aşağıda değinilmiştir.

Estrojenler, **karaciğerde** bazı organik iyonların (BSP gibi) safraya itrahını yavaşlatırlar; bu nedenle karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalarda yetmezliği artırabilirler. Uzun süren estrojenlerle tedavi edilen kadınlarda **kolesistopati** insidensi artar. **Su ve tuz tutulması nedeniyle** hipertansiyon ve kalp yetmezliğini şiddetlendirebilirler. Migren ve epilepsi nöbetlerini sıklaştırabilirler.

Kanın **koagülasyon yeteneğini** estrojenler yukarıda açıklandığı gibi artırırlar. Buna bağlı olarak venöz tromboembolizm (VTE) ve ona bağlı derin ven trombozu (DVT) ve akciğer embolizmi riskini yükseltirler. Risk yaş ile ve diğer risk faktörleri varsa daha da artar. Estrojen almayan kadınlarda VTE insidensi 50-59 ve 60-69 yaş dilimlerinde 1000 kadın başına sırasıyla 5 ve 8 bulunmuştur (bkz. Tablo 82.1). Beş yıldır HRT şeklinde düzenli estrojen kullanan kadınlarda bu sayılara her bir yaş diliminde 2 olgu eklenir. Estrojen ile progestrojen kombinasyonu şeklinde HRT uygulayanlarda ilave olgu sayısı daha fazladır (sırasıyla 7 ve 10). HRT için beş yıldır düzenli estrojen kullanan farklı yaş dilimlerdeki kadınları kapsayan başka bir çalışmada bu ilave sayılar daha yüksek bulunmuştur (4 ve 9) (Milyon Kadın Çalışması, 2003). Yatkınlık yaratan risk faktörleri (bkz. 83. Konu) bulunan kadınlarda risk daha da artar.

Estrojenler oral konstraseptif olarak veya HRT için kullanılan dozlarda her ne kadar **ateroskleroz gelişmesini** yavaşlatabilirlerse de farmakolojik dozlarda **tromboz oluşmasını** artırdıklarından koroner damar hastalığı üzerinde zararlı tesir yapabilirler. Risk yaş yükseldikçe daha fazlalaşır. HRT, uygulamanın ilk yılında koroner kalp hastalığı riskini hafif artırabilir (Kayaalp, 2005). Özgeçmişin-

de myokard infarktusu öyküsü bulunan kimselerde farmakolojik dozda estrojen (günde 5 mg konjüge estrojen gibi), yeni bir infarktusa bağlı ölüm insidensini artırır. Framingham incelemesinde (Wilson ve diğ., 1985), estrojen kullanan sigara içen postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler morbiditenin % 50 oranında arttığı bulunmuştur. Ancak diğer bazı incelemelerde postmenopozal kadınlarda uzun süreli estrojen kullanımının koroner arter hastalığı riskini azalttığı bulunmuştur; bu incelemelerdeki kadınlar postmenopozal şikayetler için tek başına aşağı yukarı fizyolojik dozda estrojen kullanıyorlardı. Aynı amaçla projestinle kombine estrojen alınması, eğer **projestin dozu yüksekse** risk azalmasını tersine çevirebilir. HRT için kullanılan dozlarda bile tek başına veya projestinle kombine estrojenin 5 yıldan uzun kullanımının **inme** riskini 60-69 yaş dilimindeki kadınlarda %30'dan fazla artırdığını gösterilmiştir; risk artması 50-59 yaşlar arasında daha azdır (Tablo 82.1).

Estrojenler genellikle fazla lipofilik bileşikler olduğundan lokal uygulandıklarında kolayca absorbe edilebilirler ve plazmada etkin bir kan düzeyi oluşturabilirler. Bazı indikasyonlarda krem veya losyon şeklinde **lokal uygulanan estrojenler**, sistemik yan tesirlere neden olurlar.

Estrojenlerin **teratojenik etki** potansiyelleri vardır. **Erkek fötusta feminizasyona** neden olabilirler.

Kanserojen etki: Gonad fonksiyon bozukluğu nedeniyle uzun süre estrojenlerle tedavi edilen hastalarda **meme** ve **endometriyum kanserin**in kontrol grubundakilerden fazla görülmesi, estrojenlerin kanserojen etkisi olduğunun ileri sürülmesine neden olmuştur. Doğal nedenlerle plazma estrojen düzeyinin devamlı olarak yüksek bulunduğu kadınlarda, bu iki yapıda kanser sıklığının fazla olduğu şeklindeki gözlemler de bu iddiaları desteklemiştir. Son zamanlarda yayınlanan çeşitli incelemeler estrojen tedavisinin doza ve uygulama süresine bağımlı bir şekilde endometriyum kanserine neden olduğunu ve meme kanseri riskini artırdığını inandırıcı bir şekilde ortaya koymuştur.

Estrojenler tekbaşına değil de projesteron veya sentetik bir projestin ile birlikte kullanılırlarsa endometriyumdaki kanserojen etkinlikleri frenlenir. Bu nedenle estrojen uygulanması, genel olarak bir projestin ile kombine edilmek suretiyle yapılır. Ayrıca böyle bir kombine tedavinin siklik (periyodik) olarak uygulanması ve 3 haftalık bir siklusun sonunda ilaç kesildikten sonra endometriyumun kanama ile atılmasına olanak verilmesi, devamlı estrojen verilmesi halinde her zaman oluşan, sürekli endometriyum hiperplazisini önler.

Ancak, kombine siklik tedavide endometriyum kanseri oluşmasını önleyen birincil etken, tedavinin siklik olması değil, siklus boyunca **hergün veya yeterli bir süre** (her siklusta 10–13 gün) **estrojenle beraber projestin verilmesi**dir. Siklik tedavi bu şekilde **kombine değil de "ardışık" şekilde** yapıldığında da (örneğin tedavi siklusunun 16 günü sadece estrojen ve sonraki 5–6 günü sadece projestin verilirse) endometriyumun sürekli hiperplazisi önlenir, fakat kanser olasılığı ortadan kalkmaz. Siklik olarak değil de sürekli (kesintisiz) olarak kombine steroid uygulama halinde de endometriyum kanseri riski artmaz.

İnsanda **meme kanser**inin estrojenik hormon etkinliğinin fazlalığına bağlı olduğunu gösteren direkt kanıtlar da vardır. Birlikte projestin verilmesi meme kanseri gelişmesi riskini azaltmaz, aksine artırabilir (Tablo 82.1). İngiltere'de yapılan Milyon Kadın Çalışması (Million Women Stduy, 2003) göreli riskin ("relative risk") sadece estrojen kullananlarda 1.30 olduğu halde kombinasyon kullananlarda yaklaşık yarı yarıya daha fazla (2.00) olduğunu göstermiştir. Tibolon kullananlarda göreli risk estrojen kullananlardan daha düşüktür. ABD'de yapılan Kadın Sağlığı İnisiyatifi Çalışmasında da (Women's Health Initiative Stduy, 2002) benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar İngilterede daha önce yapılan 12 yıl süreyle 480.112 kadın-yıl'lık izlemeye dayanan Hemşireler Sağlık Çalışması (Nurses Health Study, 1998)'nin sonuçlarını (bkz. 10. Baskı, s.1321) destekler.

Meme kanseri olup tedavi edilmiş kadınlarda estrojen antagonisti tamoksifen ile yapılan profilaksi, diğer (kontralateral) memede kanser gelişmesini önleyebilir. Ayrıca prospektif denemelerin çoğunda tamoksifenin meme kanseri göreli riskini ancak % 40'lara varan bir oranda düşürdüğü bulunmuştur.

Sonuç olarak, uzun süreli estrojen tedavisi yapılması öngörülen hastalarda tedavinin yararına karşı zararını değerlendirirken endometriyum kanseri ve meme kanseri riskini gözönünde tutmak gerekir. Sürekli estrojen veya estrojen ve projestin kullanımına bağlı olarak kanser riski ilaç kesildikten 5 yıl sonra ortadan kalkar.

Sürekli estrojen tedavisi, kullanım süresine bağlı olarak, endometriyum kanserinde olduğu kadar fazla olmasa da **over kanseri** insidensini artırır. Bu tür kanser estrojen almayan 50-69 yaş dilimindeki kadınlarda 1000 kadın başına 9 olguda görülür. Beş ve on yıl tek başına estrojenle HRT uygulanan kadınlarda sırasıyla 1 ve 3 ek olgu ortaya çıktığı bulunmuştur (Milyon Kadın Çalışması, 2003).

Uzun süre estrojenik ilaç kullananlarda **selim hepatik adenoma ve primer karaciğer kanseri** insidensinde artma olur; sıçanlarda yüksek dozda uygulanan estrojenlerin hepatoma oluşmasında ko–karsinojen rolü oynayabildikleri gösterilmiştir.Tedaviye başlamadan önce **uterus myomu varsa,** bunu büyütebilirler; projestinle kombine verilirlerse bu etkileri önlenir; hatta myomda küçülme olabilir.

Eskiden yüksek dozda **dietilstilbestrol** (bu ilaç artık kullanılmamaktadır), habitüel düşük şikayeti olan kadınlarda gebeliği sürdürmek için kullanılırdı. A.B.D.'de bu şekilde tedaviye tabi tutulan gebelerden doğan kız çocuklardan az bir kısmında adolesans çağından itibaren (geç olarak) vajina ve serviks kanseri oluştuğu bildirilmiştir. Diğer bazı araştırıcıların yaptığı incelemelerde böyle bir durum görülmemiştir.

KONTRİNDİKASYONLARI

Endometriyum kanseri, premenopozal dönemdeki meme kanseri ve over kanseri olgularında kanserin büyüme-

sini hızlandırdıklarından kesinlikle kullanılmamalıdırlar. Hipofiz adenomunun gelişmesini de hızlandırırlar.

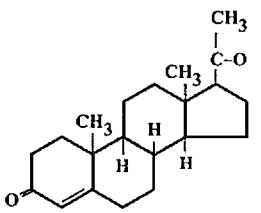
Uterus kanamalarının etiyolojisi belirlenmemişse, endometriyum hiperplazisi veya kanseri olasılığı nedeniyle, bu durumda estrojen kullanılmamalıdır; estrojenler bu patolojik durumların ikisini de şiddetlendirirler.

Yakın zamanda venöz veya arteriyel tromboembolik hastalık (myokard infarktusu veya VTE gibi) geçirmiş olanlarda, karaciğer hastalığında, karaciğer fonksiyon testleri normale dönmeyenlerde, Dubin-Johnson ve Rotor sendromunda, tanı konulmamış vajinal kanama olgularında ve porfiria'lı hastalarda (estrojenler porfirin oluşumunu artırırlar) da kontrindikedirler.

Hipertansiyon ve migreni şiddetlendirebildiklerinden bu hastalıklarda kullanılmaları genellikle kontrindikedir. Gebelikte estrojen kullanılmamalıdır.

II. Projestinler (Projestojenler)

Projesteron ve onun gibi etki yapan ilaçlara projestinler veya projestojenler adı verilir. Projestin adı ilk olarak 1930'larda kasaplık hayvanların corpus luteum'undan hazırlanan ekstrenin içinde bulunan ve deney hayvanlarının endometriyumunda, corpus luteum'un aracılık ettiği özgül etkileri oluşturan etkin madde için kullanılmıştır. Günümüzde projestin, projesteron ve benzeri etki yapan sentetik steroidal ilaçlar için ortak ad olarak kullanılır. Bunun yerine projestojen adı da kullanılır.



Projesteron

Projesteronun farmakokinetik özellikleri

Projesteron karaciğerde önemli ölçüde ilk-geçiş eliminasyonuna uğradığı için ağızdan ancak 100 mg verildiğinde etkin plazma düzeyi oluşturabilir.

Projesteron plazmada kısmen bir transport proteini olan **transkortin**'e bağlanmış olarak bulunur; transkortin plazmada kortikosteroid hormonları da bağlar. Projesteron karaciğerde ve ince barsak mukozasında hızlı bir şekilde metabolize edilir. **Oral biyoyararlanımının** yaklaşık % 25 olduğu kestirilmiştir. Eliminasyon yarılanma ömrü bireyler arasında değişkenlik gösterir ve 19 ile 95 dakika arasında bulunmuştur. **Karaciğerdeki metabolizması** A halkasının indirgenmesi, hidroksilasyon ve konjugasyon suretiyle olur. Başlıca metaboliti **pregnandiol** (5β-pregnandiol)'dür; injekte edilen projesteron'un yaklaşık % 30'a varan bir kısmı bu maddeye dönüşür. Diğer metabolitleri 5α-pregnandion ve 20α-dihidroprojesterondur; bunlar zayıf projesteron-benzeri etkinlik gösterirler. Pregnandiol glüküronik asid ile konjüge edilir ve bu şekilde böbrekten idrara itrah edilir. Projesteron fazla lipofilik bir hormon olduğundan kısmen yağ dokusunda depo edilir.

Miktar ölçümü ve biyoesey: Vücutta projesteron sentez hızının ölçüsü, günde **idrarla çıkarılan pregnandiol miktarıdır**. Bu miktar gününe ve kişiye göre oldukça fazla değişkenlik gösterir. Vücutta salıverilen projesteronun yaklaşık % 25-30 kadarlık bir kısmı idrarda pregnandiol şeklinde çıkar.

Son zamanlarda kompetitif protein bağlama yöntemi ile projesteronun plazmadaki düzeyini duyarlı bir şekilde ölçmek mümkün olmuştur; bu yöntemde bağlayıcı protein olarak kortikosteroidlerden temizlenmiş transkortin kullanılır. Projesteron miktarı gaz kromatografisi yöntemi veya kompetitif protein (transkortin) bağlama yöntemi ile de ölçülebilir. Eskiden projesteron miktarı **biyoeseyle** ölçülürdü (bkz. 10. Baskı, s.1329).

PROJESTERON ve SENTETİK PROJESTİNLERİN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Projesteron tek başına değil, genellikle estrojenle sinerjistik bir şekilde etkileşmek suretiyle, kendine özgü tesirleri meydana getirir. Estrojenlerle projesteron arasındaki sinerjistik etkileşme tek yönlüdür; şöyle ki estrojenler, projesteronun etkilerini artırırlar, fakat projesteron estrojenlerin etkinliğini artırmaz; aksine antiestrojenik etkinlik gösterir. Projestinlerin, **estrojenlerin etkinliğini azaltması** başlıca **üç nedene dayanır:** (i) Projesteron ve diğer projestinler hedef hücrelerde estrojen reseptörü sentezini azaltırlar, (ii) 17β-hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin etkinliğini artırarak estradiol (17β-estradiol)'un vücutta zayıf bir estrojen olan estrona dönüşümünü kolaylaştırırlar ve (iii) estrojen sulfotransferaz enzimini aktive ederek estrojenlerin biyolojik etkinliği olmayan estrojen sülfat metabolitlerine dönüşümünü hızlandırırlar. Estrojenlerin, projesteronun etkilerini artırmaları onların hedef hücrelerdeki reseptörlerinin sentezini artırmalarına bağlıdır ("priming" olayı, bkz.76. Konu, VI. Kısım).

Projesteronun **başlıca üç fizyolojik işlevi** vardır ve etkileri genellikle bu işlevlerin yerine getirilmesine olanak verecek biçimdedir: (i) **Ovumun döllenmesi** ile ilgili olayları kolaylaştırır. (ii) Döllenmiş ovumun uterusta endometriyum üzerine **implantasyonu**nu yani nidasyonu sağlar. (iii) **Gebeliğin sürdürülmesi**ni sağlar. Sentetik projestinler, projesteron türevi olan hidroksiprojesteron, medroksinorejsteron ve didrojestoren hariç bu işlevlerde **projesteronun yerini tutamazlar.**

Hipotalamus ve ön hipofiz: Projesteron ve sentetik projestinler suprafizyolojik dozlarda ön hipofizde LH sentezini ve salgılanmasını azaltırlar; ovülasyonu baskılayabilirler. FSH'nin sentez ve salıverilmesi üzerinde daha az etkilidirler. Bu olaylar, esas olarak, hipotalamustan GnRH (gonadotropin salıverici [releasing] hormon) salgılanmasını inhibe etmelerine bağlıdır ve GnRH veya analogunun dışardan verilmesi LH düzeyini normale yükseltebilir. Oral kontraseptif haplardaki dozlarda (günde 350 μg) verilen noretisteron'un, ovülasyonu kadınların % 50'sinden azında

baskıladığı bulunmuştur; daha yüksek dozda (günde 5–10 mg), bu ilaç ovülasyonu deneklerin hepsinde baskılar.

Uterus: Mestrüel siklus sırasında ilk iki hafta boyunca estrojen etkisi altında endometriyumun tek katlı epitel hücreleri mitozla hızlı bir şekilde çoğalırlar ve salgı bezlerini oluştururlar; aynı zamanda damarlar da proliferasyona uğrar, ödem oluşur ve stroma kalınlaşır. Siklusun ortasında projesteronun fazla salgılanmaya başlaması, **endometriyumda mitotik etkinliği baskılar,** hücrelerin farklılaşmasını stimüle eder ve stromada kalınlaşmayı durdurur. Salgı bezleri eldiven parmağına benzeyen silindirik şekillerini kaybederler, lumenleri genişler ve boğumlu bir spiral şekli alırlar. Bezler salgılamaya başlar. Bez hücrelerinin taban kısmında bulunan glikojen lumene bakan yüze yaklaşır ve uterus boşluğuna salgılanır; ayrıca, bu hücrelerde subnükleer vakuoller gelişir.

Sentetik projestinler ise suprafizyolojik dozlarda, endometriyum örtüsünde ve bezlerinde **atrofi** yapar; stromada yukarıda projesteron için belirtilen değişmeler onlarla da olur. Bu durumdaki endometriyum blastokistin implantasyonu için elverişsizdir. Sentetik projestinlerin menstrüel kanama beklenen günde veya bundan birkaç gün önce verilmesi, menstrüasyonu geciktirir; bu etki birlikte estrojen verilirse daha da belirginleşir.

Ovum döllenmişse oluşan zigotun uterus boşluğuna girmesi ve endometriyum üzerine implantasyonu insanda ovülasyondan yaklaşık bir hafta sonra olur. Projesteronun etkisiyle endometriyum önceden hazırlanmamışsa implantasyon olamaz. İmplantasyon için ortamdaki estrojen/projesteron oranı önemlidir. Estrojenin azalması implantasyonu geciktirir. Estrojen fazlalığı ise implantasyonu bozar. İmplantasyonun projesteron tarafından kolaylaştırılmasında, bu hormonun T lenfositlerini inhibe ederek implantasyon yerinde blastokist'e ve ileride ondan oluşan embriyoya karşı immünolojik red (rejeksiyon) reaksiyonunu önlenmesinin de katkısı vardır.

Projesteronun uterusun **serviks bezleri (endoservikal bezler)** üzerine de etkisi vardır. Siklusun ikinci haftasında estrojen salgısının artmasıyla sıvık ve bol miktarda (ilk haftasındakine göre yaklaşık 30 kez daha fazla) mukus salgılanır. Bu mukus spermatozoidlerin uterusa sokulması için elverişlidir ve ayrıca spermatozoidi dölleme yapabilecek hale getirir. Bu olaya **kapasitasyon** denilir. Ovülasyondan sonra projesteron salgısının artması, serviks bezlerinin salgısını miktarca azaltır, servikal mukusun protein ve sialik asid içeriğini fazlalaştırır; mukusun glikofibrillerinin bağlanmasını artırır. Sonuçta mukusun viskozitesi artar ve elastikliği azalır. Bu durumdaki servikal mukus spermatozoidin geçişine elverişli değildir. Projesteron etkisi altında oluşan salgıda **dekapasitasyon** faktörü denilen ve spermatozoidin dölleme yeteneğini inhibe eden bir madde bulunur. Projesteronun sözü edilen etkisi, uterusa ovülasyondan sonra daha fazla spermatozoid girmesini ve ikinci bir döllenmeyi engelleme amacına yönelik olabilir. Servikal mukus salgısı üzerindeki azaltıcı ve bozucu etkiler sentetik projestinlerle de oluşur.

Projesteronun uterustaki üçüncü etkisi, **myometriyum düz kasları** üzerindedir. Projesteron uterus düz kas hücrelerini inhibe ederek gevşetir. Oksitosine karşı myometriyum hücrelerini duyarsız kılar. Myometriyum içinde kontraksiyon oluşması ve yayılmasını bloke eder. Plasentada fazla miktarda oluşan ve plasentanın konumu nedeniyle myometriyumla yüksek konsantrasyonda temasa gelen plasenter projesteronun gebelik sırasında myometriyumun inhibe edilmesinden birinci planda sorumlu olduğu sanılmaktadır. Projesteronun söz konusu etkisi gebeliğin sürdürülmesine katkıda bulunur.

Overler: Ovülasyondan sonra overde corpus luteum oluşmasına paralel olarak projesteron salgılanması artar. Sentetik projestinler yukarıda belirtildiği gibi ovülasyonu inhibe ederler; overlerde steroid sentezini azaltırlar. **Sentetik projestinler**in projesteron türevi olanları hariç diğerleri, corpus luteum'ları çıkarılmış deney hayvanlarında gebeliği sürdüremezler. Projesteron ve türevleri sürdürebilirler. Küçük dozda noretisteron ve benzeri projestinleri alan kadınlarda corpus luteum'un görünüşe göre normal olduğu, fakat projesteron ve diğer steroidlerin üretiminin azaldığı bulunmuştur.

Fallop borusu: Projesteron Fallop borusu (tuba uterina)'nın motilitesini azaltır, estrojenler ise artırır. Ovülasyondan sonra ovumun düzenli bir hızda tuba içinde uterus boşluğuna doğru ilerlemesi bu iki hormon arasındaki konsantrasyon dengesine bağlıdır. Fallop borusu aynı zamanda ovumun spermatozoid tarafından döllendiği yerdir.

Memeler: Projesteron, estrojen ile sinerjizma halinde puberte sırasında memelerin gelişmesini ve gebelik sırasında memelerin süt salgılayan bezlerinin asinuslarının daha da gelişmesini sağlar. Bu etki çok hafif olarak menstrüel siklusun luteal döneminde de ortaya çıkar. Gebelikte, anılan iki hormonun etkisi altında meme stromasında vaskülarizasyon artar ve asinuslarda salgı birikir. Salgının başlaması, doğumdan sonra plasentanın atılması sonucu, bu hormonların düzeylerinin düşmesi ve ön hipofizden prolaktin salgısının artması sayesinde olur. Doğum sırasında veya doğumdan sonra yüksek dozda estrojen veya estrojenle birlikte projesteron verilmesi, prolaktin salgılanmasının inhibisyonu sonucu, laktasyonun azalmasına ve giderek durmasına neden olur.

Termojenik etki: Projesteron ve diğer bazı projestinler yüksek dozda verildiklerinde vücut temperatürünü yükseltirler. Menstrüel siklusun ikinci yarısında temperatürün 0.5–1°C kadar yükselmesi bu sırada projesteron salgısının artmasına bağlıdır. Sözü edilen temperatür yükselmesinin başlaması, ovülasyonun olduğu zamanı belirlemek için bir gösterge teşkil edebilir. Termojenik etkinin, hormonun hipotalamusta termoregülatör merkezi etkilemesine bağlı olması olasıdır.

Natriüretik etki: Projesteron böbrek tubuslarında, su ve tuz tutucu hormon olan aldosteronu kısmen antagonize eder; böylece, yüksek dozda verildiğinde, natriüretik ve diüretik etki yapar. Ancak sentetik projestinler androjenik veya estrojenik ikincil etkileriyle bunun tersini yapabilirler ve su tutulmasına yol açabilirler. Yeni bir projestin olan

drospirenon, bir diüretik ilaç olan spironolaktona yapıca benzer ve antimineralokortikoid etkisiyle su tutulmasını önler; ancak potasyum tutulmasına yol açar.

SSS depresyonu ve solunum stimülasyonu: Projesteron yüksek dozda verildiğinde sedatif etkisi ile uyuklama yapabilir. Bir zamanlar katı genel anestezik olarak kullanılan hidroksidion adlı steroid ilaç, yapıca projesterona benzer. Projesteron solunum merkezinin karbondioksite duyarlılığını artırır ve solunumu stimüle ederek kan CO_2 düzeyini düşürür. Bazı sentetik projestinler solunumu etkilemezler. Kedi korteksinde oluşturulan penisilin odağına bağlı spontan deşarjları, antiepileptik ilaçlar gibi, projesteron inhibe eder; bu bakımdan klonazepama yakın bir derecede etkili bulunmuştur. Medroksiprojesteron insanlarda antiepileptik ilaç olarak denenmiştir.

Metabolik etkileri: Projesteron'un, estrojenlerin aksine protein metabolizması üzerindeki etkisi pek belirgin değildir; anabolik etkili olan esrojenlerin aksine zayıf bir katabolik etki yapabilir. Projestinler (noretindron asetat gibi), plazma trigliserid düzeyini düşürürler. Projesteron ve türevlerinin bu şekilde bir etkisi yoktur. Öte yandan oral kontraseptif müstahzarlarda olduğu gibi, estrojenlerle kombine olarak kullanılan sentetik projestinlerin (diğer adıyla projestojenlerin) büyük bir kısmı; androjenik (antiestrojenik) ikincil etkinlikleri nedeniyle, estrojenlerin plazmada yaptığı total ve DDL kolesterolu düzeyindeki azalmayı ve yüksek dansiteli lipoprotein (YDL), özellikle YDL_2 kolesterolu düzeyindeki artmayı azaltırlar veya tersine çevirerek DDL'de artma ve YDL'de düşme yapabilirler. Tersine çevirme yönünden 19–nortestosteron türevleri, projesteron türevlerine göre daha etkin bulunmuştur. Sözü edilen sentetik projestinler, uzun süre tek başlarına verildiklerinde de, ateroskleroz gelişmesini yavaşlattığı veya önlediği kabul edilen YDL'nin (bkz. 44. Konu) plazma düzeyini, düşürürler; örneğin uzun süre parenteral yoldan tek başına noretisteron enantat uygulanan sağlıklı kimselerde bu ilacın trigliserid ve total kolesterol düzeyini değiştirmediği, fakat YDL kolesterolü düzeyini azalttığı bulunmuştur. YDL düzeyindeki azalma, doz ile orantılı bir derecede olur. **Dezojestrel** ve **jestoden,** diğer sentetik projestinlere göre daha az androjenik etkinlik gösterir. Jestoden'in androjenik etkinliği dezojestrelinkinden de daha düşüktür. Öte yandan bu iki projestinin venöz tromboembolizm yapma riski diğer projestinlere göre fazladır. Dezojestrel, jestoden veya düşük doz noretindron içeren kombine kontraseptif hap alanlarda estrojenlerin YDL'yi yükseltici ve DDL'yi düşürücü etkinliği engellenmez. Levonorjestrel projestin etkinliğine ilave olarak estrojenik ve belirgin androjenik etkinlik gösterir. Dezojestrel, jestoden ve drospirenon, diğer projestinleri aldığında akne, baş ağrısı, depresyon, meme semptomları ve ara kanaması görülen kadınlarda tercih edilir (BNF62, 2011).

Yukarıda belirtilen duruma göre, androjenik etkinliği belirgin olan sentetik projestinlerin yüksek dozda uzun süre kullanılması arterleri bozabilir ve koroner kalp hastalığına ve diğer iskemik bozukluklara yol açabilir; ancak bu ilaçlar estrojenlerin aksine pıhtılaşmaya dokunmadıkları için direkt olarak tromboembolik bozukluk yapmazlar ve venlere dokunmazlar.

Yüksek doz (480–1600 mg/gün p.o.) mejestrol asetat ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında projesteron–benzeri olan bu ilacın antineoplastik etkisinden bağımsız bir şekilde iştah artmasına ve kilo almaya neden olduğu görülmüştür. Projestinler oral kontraseptifler içindeki dozlarda da iştah artması yaparlar. Bu etkinin mekanizması belli değildir. Endotoksinlerle stimüle edilen makrofajların salgıladığı zayıflatıcı bir hormon olan kaşektin'in üretim ve etkisinin mejestrol asetat tarafından azaltıldığı bulunmuştur.

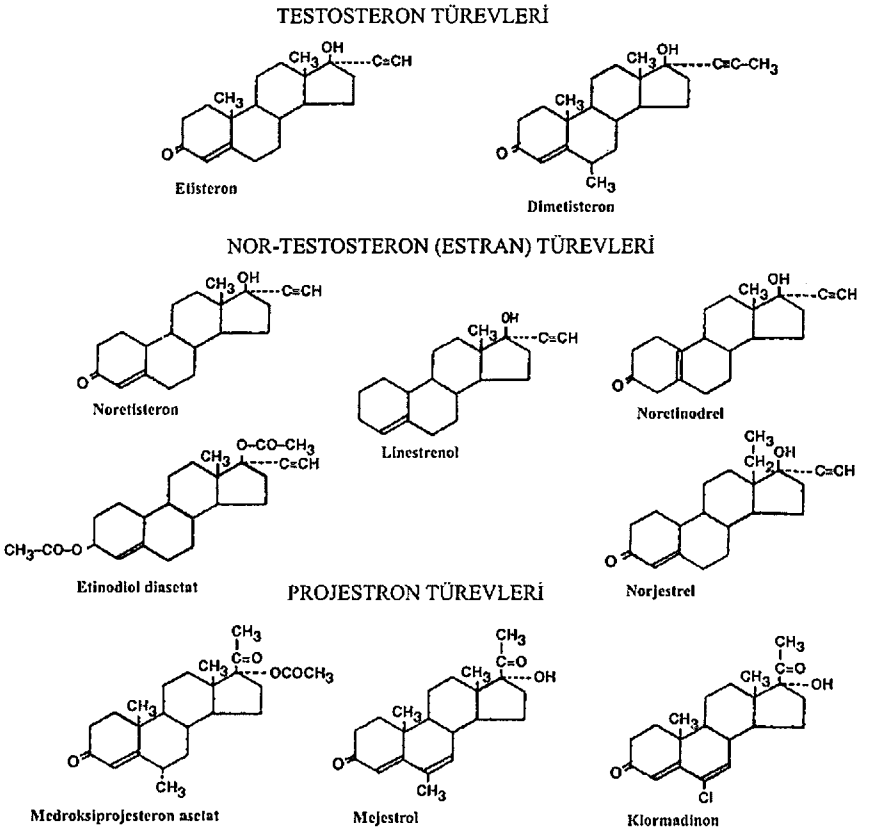
Son zamanlarda, kemiklerdeki osteoblastlarda projesteron reseptörlerinin varlığı kanıtlanmış ve projesteronun bir kemik faktörü gibi etki yaptığı ileri sürülmüştür.

Etki mekanizması: Projestinler hedef hücrelerdeki spesifik etkilerini nükleer projesteron reseptörlerini aktive etmek suretiyle yaparlar. Reseptör molekülünde bir hormon–bağlayan alan, bir DNA'ya bağlanan alan ve bir de ısı şoku proteini bağlayan alan vardır (bkz. 76. Konu, V. Kısım). Agonist molekülü reseptöre bağlandığında, reseptör molekülündeki konformasyonel bir değişiklik sonucu hsp 90, molekülden kopar. Böylece reseptör molekülünün DNA'ya bağlanan alanı açılır ve molekül, çalışması projesteronla düzenlenen bir genin yukarı tarafındaki **hormon (projesteron) yanıt elemanları** (hormone response elements) denilen DNA bölgesine bağlanır. Böylece, düzenlenen genin transkripsiyonu stimüle edilir. Meydana gelen özgül mRNA'lar hedef hücrede projesteron fonksiyonları ile ilgili proteinlerin sentezini artırırlar. Steroid hormon reseptörlerinin agonistler tarafından aktive edilmesi ile meydana gelen olaylara 76. Konuda değinilmiştir.

Projesteron reseptör proteininin sentezi için, **ortamda estrojen bulunması gerekir.** Deney hayvanlarında kastrasyon sonucu, projesteron bağlayan proteinin hedef hücrelerden kaybolduğu ve bu hayvanlara estrojen uygulanması sonucu tekrar ortaya çıktığı görülür. Bu durum, projesteronun etkili olabilmesi için, niçin önceden estrojen verilmesi ve ortamda estrojen bulunması gerektiğini açıklar.

PROJESTİN İLAÇ TÜRLERİ

Projesteronun ağız yolundan etkili olmaması, daha doğrusu, ağızdan görece yüksek miktarda verilmesinin gerekmesi nedeniyle bu yolun pahalı olması, bu yoldan ve özellikle oral kontrasepsiyon amacı ile kullanılacak yeni projestinlerin sentezini teşvik etmiştir. Sentetik projestinler yapılarına göre başlıca **üç grupta** toplanırlar. **(i) Testosteron türevleri:** Bunlardan (Şekil 82.4) **testosteron türevi** olan etisteron (etinil testosteron), dimetisteron ile **19–nortestosteron** türevi olan noretisteron (etinil nortestosteron), noretinodrel, etinodiol diasetat, linestrenol, alilestrenol ve norjestrel'in projestin etkinliği yanında bir miktar **androjenik etkinliği** de vardır. Bu gruptan, daha sonra kullanıma giren dezojestrel, jestoden ve norjestimat, **norjestrelin** türevleridir ve bunların gravimetrik projestin etki gücü daha yüksektir ve androjenik etkinliği düşüktür. Norjestrel, izomerik bir karışımdır ve **levonorjestrel**, norjestrelin aktif olan levo izomeridir ve gravimetrik etki gücü norjestelinkinin 2 katıdır. **(ii) Projesteron türevleri:** Bunlar arasında medroksiprojesteron asetat, mejestrol asetat, didro-



Şekil 82.4. Sentetik projestinler.

jesteron, 17α–hidroksiprojesteron kaproat ve jestonoron kaproat, bulunur. Etki kalıpları projesteronunkilere yakından benzer ve androjenik yan tesirleri yok denebilecek derecede zayıftır. **(iii) Spironolakton analogları:** Bu grupta spironolakton benzeri etkinlik gösteren ve antimineralokortikoid yan tesiri olan **drospirenon** bulunur.

Birinci ve üçüncü gruptaki sentetik türevlerin farmakolojik etki kalıbı projesteronunkinden genellikle farklıdır. Projesteronda varolan etkilerden bazıları, sentetik türevlerde yoktur veya azalmış derecededir. Bazıları estrojenik ve androjenik (antiestrojenik) etki (estran yani 19– nortestosteron türevleri gibi) gösterirler. Testosteron ve nortestosteron türevlerinin çoğu (noretisteron, dimetisteron linestrenol ve noretinodrel gibi) **ovülasyonu inhibe ederler.** Fakat gebeliğin başlangıcında overleri çıkarılan ve subkütan verilen estron ile priming yapılan fare ve sıçanlarda gebeliği sürdürme yetenekleri yani tipik projesteron–benzeri etkileri zayıftır.

Androjenik etkinliği olan testosteron türevleri (dimetisteron hariç) ve nortestosteron türevleri (noretinodrel, dezojestrel, ve jestoden ve halen Türkiye'de müstahzarı bulunmayan norjestimat hariç) gebe deney hayvanlarına verildiklerinde dişi fötusta maskülinizasyon yaparlar. Projesteron ve projesteron türevleri böyle bir etkiyi, pratik olarak göstermezler; aksine bunlardan bazılarının (medroksiprojesteron asetat gibi) antiandrojenik etkisi vardır.

Projestinlerin çoğu, estrojenlerle kombine edilerek oral kontrasepsiyon yapmak amacıyla çıkarılmış kombine müstahzarlar halinde bulunurlar, bunlara 83. Konuda ayrıca değinilmiştir. Aşağıda genellikle özel indikasyonlarda projestin olarak kullanılan ilaçlar belirtilmiştir.

1. Projesteron ve türevleri

Projesteron: Ağızdan alındığında sistemik biyoyararlanımı karaciğerde ilk–geçiş eliminasyonuna uğraması nedeniyle düşüktür. Bundan dolayı mikronize şekildeki projesteron içeren kapsül şekli **ağızdan** parenteral dozuna göre yüksek miktarda kullanılabilir (günde 100–400 mg). Ayrıca vajinal ve rektal süpozituva ve vajinal jel şekli de vardır. Bitkisel yağ içinde bir milimetrede 25 mg projesteron içeren steril solüsyon şeklindeki **i.m. injekte edilen müstahzarları** da vardır; disfonksiyonel uterus kanaması ve luteal dönem yetersizliğine bağlı habitüel aborsiyon tedavisinde ve in vitro fertilizasyon ve gamet transferinden sonra kullanılır. Projesteron lokal tahriş yapması nedeniyle injeksiyon yerinde ağrı oluşturur.

Hidroksiprojesteron kaproat (heksanoat): Mililitrede 250 veya 500 mg ilaç içeren steril yağlı solüsyon halinde bulunur. Haftada bir veya iki haftada bir, 250-500 mg dozunda i.m. injekte edilir. Bir dozun etkisi 1–2 hafta sürer.

Medroksiprojesteron asetat (MPA): Projesteronun metilasetoksi türevidir. Karaciğerde yavaş inaktive edildiği için ağız yolundan etkilidir. Plazmadaki yarılanma ömrü 30 saat kadardır. Yerine koyma tedavisi için ağızdan günde 2.5 mg dozunda verilir. Günde 5–10 mg veya daha fazlası suprafizyolojik doz sayılır ve bu dozlardaki MPA

plazma LH, estradiol ve projesteron düzeyini doza bağımlı bir şekilde düşürür.

Gonadotropin salgılanmasını inhibe etmesine bağlı indirekt ve ayrıca direkt antiestrojenik etkisi vardır. Antiandrojenik etkinlik de gösterir.

Ağız yolundan, indikasyona göre günde genellikle 2.5–50 mg dozunda verilir. Ağızdan yinelenen dozlarda verildiğinde plazmada plato (kararlı durum) konsantrasyonuna 2–3 haftalık verilişten sonra eriştiği saptanmıştır. Çeşitli indikasyonlarda injeksiyonluk depo şekli genellikle ayda bir 150–500 mg dozunda i.m. injeksiyonla verilir. Üç ayda bir verilerek 150 mg dozunda Türkiye dahil bazı ülkelerde **kontraseptif olarak** kullanılır. **Endometriyal ve renal karsinoma**da başlangıçta haftada bir 400–1000 mg. i.m. verilir; düzelme oldu ise etkisi, ayda 400 mg i.m. injeksiyonla sürdürebilir. **Meme kanserinde** ağızdan veya i.m. günde 400–600 mg verilir ve 28 günlük bir kür yapılır; düzelme 8–10 haftada belirgin hale gelir. Duruma göre idame dozuna geçilir.

2. Testosteron türevi sentetik projestinler

Karaciğerde yavaş inaktive edildiklerinden ağız yolundan etkilidirler. Ağızdan projestin verilerek tedavi yapılmak istendiğinde kullanılırlar. Bir kısmının injeksiyonluk şekilleri de vardır. Bazılarının ayrıca estrojenik ve/veya antiestrojenik/androjenik ikincil etkileri bulunduğundan her zaman biri diğerinin yerini tutamaz.

Noretisteron (noretindron): 19–Nortestosteron türevi olan bir projestindir; zayıf androjenik, anabolik ve estrojenik etkisi vardır. Estrojenik etkinliği, sıçanda gösterildiği kadarıyla, kısmen, estrojenik bir metabolite dönüşmesine bağlı olabilir. Projestin testlerinden bazılarında (desidual reaksiyonun stimüle edilmesi ve gebeliğin sürdürülmesi gibi), projesteronun kompetitif antagonisti gibi hareket ettiği görülmüştür. Noretindron ovülasyonu güçlü bir şekilde inhibe eder.

Ağızdan günde 5–40 mg dozunda kullanılır. Noretisteronun asetat türevi, kitlesine göre ana bileşiğe oranla iki kez daha güçlüdür. Günde ağızdan 2.5–20 mg dozunda kullanılır. **Noretisteron enantat**'ın yağdaki solüsyonu 2–3 ayda bir 200 mg dozunda i.m. injekte edilmek suretiyle, *yalnız-projestin içeren parenteral kontraseptif olarak* bazı ülkelerde kullanılır.

Didrojesteron: Projesteron'un bir izomerinin dehidro şeklidir (retroprojesteron). Etkileri projesteronunkine benzer, intrinsik estrojenik veya androjenik etkinlik göstermez. Ovülasyon üzerinde inhibitör etkisi yoktur. Termojenik etkisi olmadığı bildirilmiştir. Dismenore ve premenstrüel gerginlik tedavisinde kullanılır. Bu amaçla, beklenen menstrüasyondan önce 5–10 gün, ağızdan günde 10–20 mg dozunda verilir.

Alilestrenol: 19–Nortestosteron türevi bir projestindir. Etki kalıbı bakımından, projesterona benzer. Estrojenik ve androjenik etkisi çok zayıftır. Ağızdan günde 5–20 mg dozunda kullanılabilir.

Noretinodrel, linestrenol ve etinodiol diasetat: Üçü de, karaciğerde noretisteron'a dönüştürülür. Etkileri onunkine benzer. Oral kontraseptif müstahzarlarına katılırlar.

Noreljestromin: Yeni bir projestin olan bu ilaç ciltten iyi absorbe edildiği için etinilestradiol ile kombine transdermal terapötik sistem (TTS veya yama, ya da flaster) şeklinde kontraseptif olarak kullanılır. Bir yamanın etkisi 1 hafta sürer. Bir ay içinde 3 yama uygulanır ve sonunda 1 hafta ilaçsız süre bırakılır.

Etonorjestrel: Buldan önceki ilaç gibi yeni kuşaktan bir projestindir. Etonorjestrel ve etinilestradiol ile kombine vajinal halka (ring) şeklindeki kontraseptif preparatı her ayın başında vajinanın dibinde uterus kollumu etrafına takılmak ve 21 gün bırakılıp, sonra çıkarılmak suretiyle gebeliği önlemek için kullanılır.

Norjestrel ve levonorjestrel: Rasemik şekli ve levonorjestrel izomeri ilaç olarak kullanılır. Aktif izomeri olan **levonorjestrel,** jestodenden sonra, kitlesine göre en güçlü etkinlik gösteren iki projestinden biridir (diğeri dezojestrel); rasemik şekline göre iki kez daha güçlüdürler. Oral kontraseptif müstahzarlarına katılırlar. Levonorjestrel salıveren, T şeklinde rahim-içi araç, yalnız-projestinli (Mirena gibi) intra-uterin ilaç olarak kullanılır. Ayrıca levonorjesrel tableti ağızdan koitos sonrası acil kontraseptif olarak kullanılır.

Yukarıda yazılı, daha önce kullanıma girmiş sentetik projestinlere göre gravimetrik etki gücü yüksek olan norjestrel ve levonorjestrele **ikinci kuşak projestinler** denilir.

Dezojestrel: Gravimetrik etki gücü çok yüksek olan, norjestrel türevi bir projestindir. Ovulasyonu stabil bir şekilde baskılamak için gereken en düşük günlük dozu sadece 60 µg'dır. Androjenik (antiestrojenik) etkinliği, projesteron türevleri hariç diğer projestinlerinkinden daha düşüktür; onlara göre daha fazla estrojenik etkinlik gösterir. Uzun süre kullanıldığında plazmada SHGB düzeyini yükseltir. Bu nedenle SHBG'ye bağlanan doğal estrojenlerin ve testosteron'un total plazma konsantrasyonunu artırır. YDL düzeyini artırırsa da bunun pratik yararı tartışmalıdır. Oral biyoyararlanımı ortalama % 76 kadardır. Barsakta ve karaciğerde **3–keto–dezojestrel'e** dönüşerek etkinlik kazanır. Eliminasyon yarılanma ömrü 16 saat kadardır.

Jestoden: Kimyaca Δ^{15}–levonorjestrel'dir. Gravimetrik olarak en güçlü sentetik projestindir. Antiestrojenik ve minimal derecede androjenik/anabolik etkinlik gösterir. Dezojestrelden 2 kez daha güçlüdür. Eliminasyon yarılanma ömrü 16–18 saattır. Kombine oral kontraseptif haplar içinde günde 75 µg dozunda kullanılır.

Gravimetrik etki gücü en yüksek ve daha yeni olan dezojestrel ve jestodene ve onlardan sonra kullanıma giren noreljestromin ile etonorjestrel ilaca **üçüncü kuşak projestinler** denilir. Androjenik etkinliklerinin minimal olması nedeniyle dezojestrel ve jestoden içeren oral kontraseptiflerin myokard infarktusu riskini azaltabildiğini gösteren yayınlar varsa da, bunların **derin ven trombozu riski**ni yaklaşık iki kez artırdığı birçok epidemiyolojik incelemede saptanmıştır. Bunun mekanizması belli değildir.

Ulipristal asetat: Kontraseptif etkililiği bakımından levonorjestrele eşdeğer olan ve onun gibi koitus sonrası, kontrasepsiyon için ağızdan kullanılır.

3. Spironolakton analogları: Bu grupta halen en yeni sentetik projestinlerden biri olan **drospirenon** bulunur. Yapıca ve etkice spironolaktona benzer. Güçlü projestojen etkinlik yanında spironolakton gibi oldukça güçlü antimineralokortikoid (aldosteron antagonisti) etkinlik gösterir. Antiandrojenik etki de yapar. Diüretik etkisi nedeniyle birlikte verilen estrojenlerin (örneğin etinilestradiolun) su tutucu ve buna bağlı vücut ağırlığını artırıcı yan tesirini önleme avantajı vardır. Diğer projestinler de su tutulmasına neden olabilirler.

Drospirenon oral kontraseptif preparatlarda 30 μg etinilestradiolle beraber günde 3 mg alınır; ayrıca adıgeçen estrojenle birlikte günde 1 mg dozunda *HRT amacıyla* da kullanılır. Aldosteron antagonisti olması nedeniyle, spironolakton gibi hiperkalemi yapabilme potansiyeli vardır. ADE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri, heparinler ve NSAİİ'lerle birlikte alındığında hiperkalemi riski artar. Böbrek ve adrenal korteks yetmezliği ve karaciğer işlev bozukluğunda kullanılmamalıdır.

Kombine estrojen ve projestin müstahzarları: Bunlara 83. Konu'da değinilmiştir.

KULLANILIŞ

Oral kontrasepsiyon: Bir estrojenle kombine veya tek başına projestin içeren kontraseptif haplar projestinlerin en yaygın kullanılış yerini oluşturur (bkz. 83. Konu). Projestinler bu indikasyonda yalnız-projestin içeren injeksiyonluk preparat şeklinde de kullanılırlar.

Hormon replasman tedavisi (HRT): Estrojenlerle hormon replasman tedavisi yapılan ve uterusu çıkarılmamış olan kadınlarda estrojenin kistik endometriyum hiperplazisi yapmasını ve kansere dönüşmesini önlemek için, daha önce değinildiği gibi, uzun süreli siklik veya sürekli estrojen uygulamasında projestinler estrojenler ile kombine edilir. Uterusu çıkartılmış kadınlarda (endometrioz bulunmaması koşuluyla) projestin eklenmesine gerek yoktur.

Kısırlık: Kadında luteal dönemin yetersizliğine bağlı infertilitenin tedavisi için belgelenmiş ovülasyondan sonra veya menstrüel siklusun 18.-21. günleri günde bir kez projesteron jeli vajinaya uygulanarak tedavi yapılabilir. Ayrıca in vitro fertilizasyon uygulamalarında yardımcı olarak parenteral projesteron kullanılabilir.

Disfonksiyonel uterus kanamaları: Uterus (endometriyum) kaynaklı olan, uterustaki bir patolojik bozukluğa (submüköz myom, polip, adenomyozis, endometriyum kanseri ve kronik endometrit gibi) bağlı olmayan, **over fonksiyonundaki bozukluğa (over disfonksiyonuna) bağlı olan vajinal kanamalar**dır. Uterus kanamalarına genel bir adla **menoraji** denilir. Genellikle estrojen–projesteron dengesizliği ve anovulatuvar siklus vardır. Kanama başlangıç, miktar ve süre bakımından öngörülemez ve ağrısızdır. Özellikle ergenlerde veya menopoza yaklaşmış kadınlarda görülür. Kanama estrojenlerin egemen oluşuna bağlı **hiperplastik endometriyum** nedeniyle olabileceği gibi, projesteronun egemen oluşuna bağlı **atrofik endometriyum** nedeniyle de olabilir. Kullanılacak ilacın türü endometriyum biyopsisinin sonucuna göre saptanır. Olguların çoğunda olduğu gibi, corpus luteum oluşamamasına veya oluşsa bile yeterli fonksiyon yapamamasına ve bundan doğan estrojen egemenliğine bağlı olan **hiperplastik endometriyum varsa projestinlerle** tedavi yapılır. Bu amaçla, akut tedavi (kanamanın durdurulması) için ya ağızdan 4–6 saatte bir projestin (5–10 mg noretindron gibi) verilir veya yağlı solüsyon halindeki 50–100 mg projesteron tek doz olarak i.m. uygulanır: böyle bir uygulama, genellikle 24 saat içinde kanamayı durdurur. Bu hastalıklarda kronik tedavi (menstrüel siklusun düzeninin sağlanması) için, siklusun 5. gününden 20. gününe kadar hergün ağızdan 5–10 mg medroksiprojesteron asetat veya yüksek dozda diğer bir projestin verilir. Projestinin 20. günde kesilmesi, ancak menstrüel kanamadaki kadar bir kanamaya neden olur. Bu durumlarda sözü edilen ilaçlarla birlikte hemostatik bir ilaç olan **traneksamik asid** de (bkz. 46. Konu) kullanılır. Menorajide kanamanın durdurulması için bu son ilaç projestinlere göre genellikle daha etkilidir (BNF62, 2011). Menorajiye dismenore eşlik ediyorsa bir NSAİİ olan mefenamik asid ile tedavi yapılır.

Kontrasepsiyon da gereken kadınlarda yukarıda belirtilen projestinler yerine levonorjestrel salıveren bir ilaçlı rahim-içi araç da kullanılabilir (bkz. 83. Konu).

Atrofik endometriyum varsa, estrojen+projestin kombinasyonu ile veya kombine oral kontraseptif müstahzarları ile tedavi yapılır. Atrofik endometriyum, akut kanama nöbetlerine neden olabilir; bu durumda, elde varsa, injeksiyonluk konjüge estrojen müstahzarları i.v. verilerek ya da eşdeğer bir injeksiyonluk estrojen uygulanarak kanama kontrol altına alınır ve sonra yüksek dozda estrojen+projestin kombinasyonu ağızdan 7–10 gün süre ile verilir. Bu uygulama oral kontraseptif hapını (örneğin Ovral) günde 3 kez vermek suretiyle de yapılabilir. Bu uygulamadan sonra ilacı keserken menstrüel kanamaya benzer kısa süreli bir kanama olacağı hastaya hatırlatılmalıdır.

Eğer şiddetli bir disfonksiyonel akut kanama 1–3 gün içinde ilaçla durdurulamadı ise uterusa kürtaj yapmak gerekebilir.

Dismenore: Dismenore tedavisinde estrojenlerle birlikte projestin uygulanmasına Estrojenlerle ilgili başlangıç bölümünde değinilmiştir. Oral projestinler bu indikasyonlarda tek başlarına da kullanılırlar. Myometriyumda prostaglandin etkinliğini ve motiliteyi azaltan bir NSAİİ ilaç (bkz. 89. Konu).

Endometriyoz: Endometriyum dokusunun uterusta veya diğer yerlerde ektopik olarak yerleşmesine bağlı olan bu hastalığın kesin tedavisi cerrahidir. Endometriyozun gebelik esnasında nekroz ve rezorpsiyona uğradığı gözlendiğinden hormonal tedavi ile «psödo gebelik» oluşturulması esasına dayanan tedavi yöntemi çıkarılmıştır. Bunun için injeksiyonla **depo projestin** veya **depo projestin + estrojen** müstahzarı uygulanır veya kombine bir oral kontraseptif müstahzarı ağızdan devamlı olarak (siklik değil) verilir. Bu uygulamaların en az 6–10 ay sürmesi gerekir. Projestin uygulanması endometriyumu atrofik durumda tutar ve düzensiz kanamaya neden olabilir.

Endometriyoza karşı kullanılan diğer ilaçlar, orta derecede androjenik ve anabolik etkili olan **danazol** ve **jestri-**

nondur (bkz. 81. Konu). Danazol antigonadotropik etkisiyle, endometriyum dokusu üzerinden gonadotropinlerin yaptığı stimülasyonu kaldırarak etki yapar. **GnRH analogları** da endometrioz tedavisinde kullanılırlar; daha az yan tesir oluştururlar (bkz.88.Konu).

Habitüel aborsiyon veya düşük tehdidi: Bu durumlarda projestinler kısıtlı ölçüde kulanılabilirler; fakat habitüel aborsiyonda, projesteron salgısının azalmasından (günlük pregnandiol ölçümleriyle kanıtlanır) ziyade, fötus veya plasenta ile ilgili bozukluklar rol oynar. Günlük pregnandiol ölçümlerinin **projesteron salgısının azlığını** gösterdiği olgular hariç, projestin kullanımının aborsiyonu önleme yönünden fazla bir değeri yoktur. Bu indikasyonda bir projestin kullanılacaksa, teratojenik etkinliğinin bulunmaması olası olan projesteron veya türevleri kullanılmalı, diğer sentetik projestinler kullanılmamalıdır.

Habitüel aborsiyonu önlemek için projestinler gebelikte uzun süre kullanılırlar; düşük tehdidinde ise akut uygulama yapılır. Bu şekildeki uygulamaların bazı **sakıncaları** da vardır: (i) Androjenik etkili (hatta bazen böyle bir belirgin etkisi olmayan) projestinler dişi fötusta maskülinizasyon yaparlar. Projesteron türevi projestinlerin bu yan tesiri meydana getirme olasılığı çok azdır. (ii) Fötustaki bir bozukluğa bağlı aborsiyonun durdurulması ileride deformiteli bebek doğmasına neden olur. Projestinlerin teratojenik etkisi olduğu şeklindeki iddialar kısmen bu olaya dayanabilir. (iii) Projestin tedavisi aborsiyonun farkına varılmamasına, ölü fötusun gereksiz yere uterusta kalmasına neden olabilir. Bu sakıncaları nedeniyle habitüel aborsiyonun projestinlerle tedavisi genellikle tavsiye edilmez. Habitüel aborsiyon öyküsü olan ve antifosfolipid antikor sendromu bulunan gebelerde düşük doz aspirin ve profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (bkz. 45./1 Konu) tedavisi fötus kaybı riskini azaltabilir (BNF62, 2011).

Sözkonusu indikasyonda beta–etkili bazı sempatomimetik ilaçlar yararlı olabilirler (bkz. 73. Konu). Ayrıca bu ilaçlar da yukarıda (ii) ve (iii) şıklarında belirtilen sakıncaları gösterir. Prostaglandin sentez inhibitörleri de yararlı bulunmuştur; fakat teratojenik etkileri nedeniyle kullanılmazlar.

Kız çocuklardaki bünyesel (konstitüsyonel) erken puberte: Primer bir nedene (adrenal, over, hipotalamus veya pineal tümörü gibi) bağlı olmaksızın 8–10 yaştan önce puberte oluşması durumudur. Tedavisi için 3 ayda bir 400 mg i.m. medroksiprojesteron asetat injekte edilebilir veya bu ilaç günde 20–40 mg ağızdan verilir. Böyle bir uygulama gonadotropinlerin salgılanmasını baskılar ve menstrüasyonu durdurur, fakat lineer büyümeyi bozmaz. Aşırı büyüme ile birlikte olan olgularda görece yüksek dozda estrojen verilerek büyüme baskılanabilir. Bünyesel erken pubertenin tedavisinde, gonadotropin salıverilmesini baskılamak için medroksiprojesteron yerine **GnRH analogları** da kullanılabilir (bkz. 84. Konu).

Kız çocuklarındaki tam–olmayan izoseksüel erken puberte olgularında (pubertenin klinik belirtilerinden sadece birinin, örneğin meme gelişmesi veya pubis ve aksilla'da kıl gelişmesinin, 8 yaşından önce olduğu olgularda) belirti geçicidir; ekseriya kendiliğinden geriler ve puberte normal yaşta başlar. Bunlarda tedaviye gerek yoktur.

Kızlarda yukarıda sözü edilen izoseksüel erken puberteyi (prekosite'yi), heteroseksüel erken puberteden (kızların virilizasyonu şeklindeki erken puberteden) ayırt etmek gerekir. Son durum adrenal korteks hiperplazisine veya androjen salgılayan over ya da adrenal tümörlerine bağlıdır.

Premenstrüel gerginlik: Menstrüel siklusun son haftasında ödem, memelerde duyarlık ve başağrısı gibi belirtilerle kendini gösteren bir durumdur. Ancak bu durumda projestinlerle tedavinin inandırıcı bir fizyolojik temeli yoktur. Tedavi genellikle diüretiklerle ve anksiyolitik ilaçlarla yapılır. Menstrüel siklusun son haftası boyunca, veya daha erken başlayarak oral projestin verilmesi de belirtileri bazen önleyebilir.

Endometriyum kanseri: Projestin tedavisi bu kanser türünün ve metastazlarının gelişmesini yavaşlatır (bkz. 36. Konu). Kanser tedavisinde genellikle medroksiprojesteron asetat tercih edilir ve ağızdan verilir. Yüksek doz ve parenteral yol tercih edilemez. Meme kanseri ve renal hücre kanserinde medroksiprojesteron asetat artık pek kullanılmamaktadır. Prostat kanseriinde nadiren kullanılır.

Antiandrojen olarak kullanılmaları: Medroksiprojesteron asetat antiandrojenik etkisi nedeniyle parafilia (aşırı seksüel dürtüye bağlı sapıklık) olgularının tedavisinde kullanılır. Bu amaçla depo preparatı, psikoterapi ve behevyoral terapi ile birlikte uygulanır.

Anabolik steroid olarak kullanılmaları: Mejestrol asetat iştah artırıcı etkisi nedeniyle kronik infeksiyona bağlı zayıflamada kilo artırıcı olarak ağızdan kullanılabilir (bkz. 81. Konu).

Hipovantilasyon: Obezitede, hipovantilasyon sendromunda veya kronik obstrüktif akciğer hastalığında ortaya çıkan hipovantilasyonda parenteral projesteron uygulanması veya günde 3 kez ağızdan 20 mg medroksiprojesteron asetat verilmesi, solunumu stimüle ederek kronik hipoksiye bağlı belirtileri ve uykuda gelen apne nöbetlerini düzeltebilir.

Tanı amacıyla kullanılmaları: Estrojen salgısının yetersizliğinden şüphe edilen amenoreli hastalarda, projesteron veya projesteron türevi bir projestin (örneğin 7–10 gün süre ile ağızdan günde 10 mg medroksiprojesteron asetat) verilir ve ilacın kesilmesinden sonra menstrüel kanama olup olmadığı araştırılır. Estrojen salgısı yetersizse endometriyum projestinlere yanıt vermez ve kesilme kanaması olmaz..

YAN TESİRLERİ

Projestinlerin ve özellikle projesteronun yan tesirleri estrojenlerinkine göre oldukça azdır. Akne, saçlarda yağlanma, saç dökülmesi ve hirsutizm oluşturabilirler. Karaciğerin itrah fonksiyonunu azaltabilirler. Sentetik projestinlerden androjenik etkili olanlar, kadınlarda hirsutizm yaparlar. Bu tür sentetik projestinler genellikle kanda YDL düzeyini düşürürler ve DDL düzeyini yükseltirler. Bu nedenle uzun süre ve yüksek dozda verilirlerse aterosklerotik değişmeleri hızlandırırlar; yaş, diyabet, obezite vb. diğer risk faktörleri varsa ilave bir risk yaratırlar.

Ayrıca, menstrüasyon bozukluğu, premenstrüel sendrom belirtilerine benzeyen etkiler (sıvı tutulması [retansiyonu], memelerde duyarlılık gibi), ağırlık artması, bulantı, baş ağrısı, sersemlik, uyuşukluk, uykusuzluk, cilt döküntüleri yapabilirler. Anafilaktoid reaksiyonlar da bildirilmiştir (BNF62, 2011).

Gebeliğin ilk aylarında projestin uyguladığında, özellikle kalp ve ekstremitelerin küçük kalması ve dişi fötusta maskülinizasyon gibi konjenital anomalilerin insidensinde hafif artma olduğu saptanmıştır. Bu olguların az bir kısmı, oral kontraseptifler içinde projestin alan kadınlardan, büyük bir kısmı ise gebelik teşhis testi yapmak veya düşük tehdidini tedavi etmek amacıyla görece yüksek dozda projestin uygulanan kadınlardan doğan bebeklerdir. Ekstremitelerin küçük kalması insidensi, sözkonusu bebeklerde, kontrol grubundakilere oranla 4.7 kez daha fazla bulunmuştur; fakat insidens mutlak değer olarak 1:1000'den azdır.

Projestinler vajinada mukoza atrofisi, vajinit veya lökoreye neden olabilirler. Nortestosteron türevi veya 17α–alkilli testosteron türevi projestinler kolestatik sarılık oluşturabilirler.

Hormon yerine koyma tedavisinde olduğu gibi estrojenle kombine projestinin uzun süre kullanılması daha önce belirtildiği gibi, meme kanseri insidensini aynı süre tek başına estrojen kullanılışına göre daha da artırır. Ayrıca uzun süren medroksiprojesteron uygulanmasının kemiklerde mineral dansitesini azalttığı ve osteoporozu artırdığı bulunmuştur.

Kontrindikasyonları

Projestinler karaciğer tümürü öyküsü olanlarda, genital ya da meme kanseri olanlarda (bu son durumların tedavisi için yüksek dozda projestin kullananlar hariç), tanı konulmamış vajinal kanaması olanlarda, ağır arter hastalığı veya akut porfirisi olanlarda, gebeliği sırasında idiyopatik sarılık, ağır kaşıntı ve pemfigoid hastalık meydana gelmiş olanlarda kontrindikedir.

Sıvı retansiyonu meydana geldiğinde kötüleşen klinik durumlarda (hipertansiyon, epilepsi, konjestif kalp yetmezliği, migren, astma gibi), depresyon öyküsü olanlarda ve özellikle yüksek dozda, tromboembolizme yatkınlık durumunda özenli ve ihtiyatlı kullanılmalıdır. Bu durumları kötüleştirebilirler.

Sentetik projestinler gebelerde ilk dört ay içinde kullanılmamalıdırlar.

III. Antiestrojenik İlaçlar

Bu grupta hedef hücrelerdeki **estrojen reseptörlerini** kompetitif şekilde **bloke eden** tam antagonist bir ilaç olan klomifen sitrat ile tamoksifen sitrat ve overler ile diğer dokularda aromataz enzimini inhibe eden, hedef organlar üzerindeki estrojen etkinliğini bu şekilde kaldıran **aromataz inhibitörü ilaçlar** bulunur. Reseptörler üzerinde görece belirgin parsiyel agonistik etkinlik gösteren **raloksifen** bundan sonraki bölüme konulmuştur.

Klomifen sitrat

Hipotalamustaki (santral) estrojen reseptörlerini bloke ederek kanda dolaşan estrojen hormonların, GnRH salgılanması üzerindeki frenleyici etkisini ortadan kaldırır. Bunun sonucu ön hipofizden aşırı miktarda LH ve FSH salgılanmasına neden olur. Klomifen kesilince sözkonusu etki geçer. Periferik yapılar üzerinde de antiestrojen etki yapar.

Plazmada, adı geçen gonadotropinlerin düzeyinin artması overlerin aşırı şekilde stimülasyonuna neden olur. Overler büyürler ve kistler oluşur. Her bir siklusta birden fazla folikül aynı zamanda olgunlaşabilir ve bunun sonucu **çoklu (mültipl) ovülasyon** olur.

Amenore nedeniyle veya anovülatuvar (ovülasyonsuz) menstrüel siklus nedeniyle kısır olan kadınlarda **kısırlık tedavisi** için kullanılır. Bu amaçla amenorelilerde ayda peşpeşe 5 gün, günde 50–200 mg p.o. klomifen verilir; anovülatuvar sikluslu olgularda ise siklusun 5. gününde itibaren 5 gün süre ile verilir. Ovülasyon, kürün bitiminden genellikle 6–10 gün sonra olur. O günlerde sık koitus yapılması döllenme şansını artırır. Kısır kadınlarda klomifen kürünün bir batında birden fazla bebek (ikiz, üçüz gibi) doğurma insidensini artırdığı saptanmıştır. Daha yüksek dozda veya daha uzun süre verilebilirse de bu takdirde yan tesir sıklığı artar. Dozun arttırılması çoklu (çoğuz) doğum insidensini de artırır. 6 kür uygulandığı halde gebe kalamayan kadınlarda tedavi kesilir. Gonadotropin eksikliği bulunan ve klomifene yanıt vermeyen olgularda pahalı bir ilaç olan insan menopozal gonadotropini ile kombine uygulama yapılabilir veya bu son ilaç tek başına kullanılır.

Başlıca **yan tesirleri** klimakterik kadınlardakine benzeyen sıcak basması ile, görme bozukluğu, overlerde büyüme ve kist oluşumu, buna bağlı karın ağrısı, karında asit oluşması, bulantı ve kusmadır. Ovülasyona uyan günlerde de geçici karın ağrısı olabilir. Seyrek olarak saç dökülmesine ve alerjik belirtilere neden olabilir. Karaciğer hastalarında ve over kisti olanlarda kontrindikedir. Kullanılmadan önce kısırlığın, erkekte değil kadında olduğunun belirlenmesi gerekir.

Klomifen azoospermili erkeklerdeki kısırlığa karşı da denenmiş, fakat yararlı bulunmamıştır.

Tamoksifen sitrat

Hedef hücrelerdeki estrojen reseptörlerini bloke ederek estrojenin etkilerini antagonize eder. Antagonizmanın kompetitif şekilde değil, fakat reseptör proteininin sentezini inhibe etme şeklinde olduğuna inanılmaktadır. Agonistik etkinliği zayıf da olsa vardır; bu nedenle gerçekte **parsiyel agonisttir**. Agonistik etkinliği, kemiklerde ve lipoprotein metabolizmasında belirgindir. Karaciğerde metabolizması sırasında meydana gelen 4–OH metaboliti ana bileşiğe göre 50–100 kez daha aktiftir.

Yapıca ve temel etki mekanizması bakımından klomifen'e kısmen benzer. Hipotalamusta estrojen reseptörlerini bloke ederek GnRH ve buna bağlı olarak ön hipofizden **gonadotropinlerin (FSH ve LH) salgılanmasını artırır.** Tamoksifenin **iki indikasyonundan biri** amenore veya anovulatuvar menstrüel siklus nedeniyle kısır olan kadınların tedavisidir. Bu indikasyonda ovülasyonu başlatmak için siklusun 2.-5. günleri verilerek kullanılır. Günlük dozu 600 mg'dır ve üç kezde verilir. Endokrin nitelikteki yan tesirleri klomifeninkiler gibidir.

İkinci indikasyonu pre– ve özellikle postmenopozal dönemdeki estrojene bağımlı (estrojen reseptörü–pozitif), **metastazlı meme kanseri** olgularının palyatif tedavisidir. Bunun için ve ayrıca, mastektomiden sonra **adjuvant olarak** kullanılır. Günde iki kez 10 mg dozunda ağızdan verilir. Menopozdan sonra ne kadar uzun süre geçmişse ve tümörden alman biyopside estrojen reseptörü (ER) sayısı ne kadar fazla ise, tamoksifen tedavisi o kadar güçlü antineoplastik etki yapar. ER (+) olguların %60'ında ilk uygula-

maya yanıt alınırken ER (–) olanlarda yanıt verenler %10'dan azdır. Meme kanseri metastazlarının büyümesini geciktirir ve hastanın ömrünü uzatır. Postoperatif nüks riskini azaltır (Powles ve diğ., 1998; Veronosi ve diğ., 1998). Bu nedenle tümörün cerrahi olarak çıkartılmasından sonra mikrometazları eradike etmeye yönelik **adjuvant tedavi**de tercih edilen bir ilaçtır. **Ancak** ER (+) ilerlemiş postmenopozal meme kanseri olgularında aromataz inhibitörleri ve ER (–) ilerlemiş bütün olgularda (pre- veya postmenopozal), viserlere metastaz yapmış agresif meme kanserinde ve kürler arasındaki hastalıksız sürenin kısa olduğu olgularda **sitotoksik kemoterapi**ye başvurulur. Tamoksifen, lipoprotein metabolizması üzerindeki, parsiyel agonist olmasından ileri gelen estrojenik olumlu etkisi nedeniyle kronik kullanılışta **koroner kalp hastalığı** insidensini % 20 dolayında azaltır; ayrıca **osteoporozu** yavaşlatır.

Tamoksifen, meme kanseri gelişme riski fazla olan kadınlarda uzun süre profilaksi amacıyla kullanılabilirse de yan tesirlerinin fazlalığı ve ciddiliği nedeniyle bu amaçla tercih edilmez. Siklik estrojen üretimi artmasına bağlı mastaljinin tedavisinde yardımcı ilaç olarak ağrı beklenen günlerde verilerek kullanılabilir.

En sık görülen **akut yan tesiri** sıcak basması, bulantı ve kusmadır. Olguların yaklaşık % 25'inde ortaya çıktığı bulunmuştur. Menstrüasyon bozukluğu, vajinal kanama, akıntı ve ciltte döküntü yapabilir. Tümörün ağrısını artırabilir. Lökopeni ve trombositopeni oluşturabilir. Yüksek dozda seyrek de olsa retinopati yapabilir. Kemik metastazı olan hastalarda hiperkalsemi yapabilir. Hiperkalsemi oluştuğunda ilaç kesilmeli ve bu durumun tedavisine geçilmelidir. Tromboembolik olaylara (özellikle sitotoksiklerle birlikte) neden olabilir. Agonistik etkiye bağlı olarak 2 yıldan uzun süre bu ilacı kullanan kadınlarda endometriyum kanseri riskinin 2–3 kez arttığı bildirilmiştir. Stockholm İncelemesinde riskin 6 kezden fazla arttığı bulunmuştur. Kısırlık tedavisi nedeniyle bu ilacı bir yıldan uzun süre kullanan kadınlarda sınırda (borderline) veya invazif over tümörü insidensinin arttığı saptanmıştır. Tamoksifen varfarin'in, olasılıkla, metabolizmasını inhibe ederek, etkinliğini kanamaya yol açacak derecede artırabilir. Gebelerde kontrindikedir.

Tamoksifen benzeri ilaçlar: Bunlar **toremifen** ve **fulvestrant**'tır. Tamoksifen gibi estrojen reseptör antagonistidirler. Postmenopozal kadınlardaki ER (+) metastatik meme kanserinin ve ikinci ilaç ayrıca lokal olarak ilerlemiş meme kanseri tedavisinde diğer antagonistler yanıtsız kalmışsa onlar yerine kullanılırlar. Toremifen ağızdan (günde 60 mg) ve fulvestrant derin i.m. injeksiyonla (4 haftada bir 250 mg) uygulanır.

Aromataz inhibitörleri

Premenopozal kadınlarda estrojenlerin ana kaynağı overlerdir, estrojen sentezini sağlayan aromataz enziminin büyük kısmı overde bulunur. Aromataz inhibitörleri *overlerdeki estrojen sentezine dokunmazlar* bu nedenle **premenopozal meme kanserinde kullanılmazlar.** Postmenopozal kadınlarda estrojenler, adrenal bezden salgılanıp dolaşıma giren androjenlerin belirli dokularda (meme, yağ dokusu, kaslar, karaciğer ve kıl folikülleri) aromatizasyonu suretiyle oluşturulur. Aromatoz inhibitörü ilaçlar bu **periferik dokulardaki aromatazı** inhibe ederler ve postmenopozal kadınlardaki meme kanserinde kullanılırlar. Postmenopozal kadında bu şekilde oluşan günlük estron miktarı 100 mg kadardır; bu, estradiol'a dönüşerek kanda yaklaşık 1–2 ng/100 ml'lik bir estradiol düzeyi sağlar. Bu düzey premenopozal dönemdekinin yaklaşık % 10'udur. Meme kanser dokusu içinde de aromataz bulunur; bu nedenle ve ayrıca plazmadan alınan estrojen sülfatı hidroliz eden sulfataz enziminin de bulunması nedeniyle meme tümöründe estradiol düzeyi yüksek olabilir.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, postmenopozal ER (+) ilerlemiş meme kanseri ve metastazlarının tedavisinde **selektif aromataz inhibitörlerin**in tamoksifen alternatifi olarak terapötik değeri vardır. **Steroid yapılı olan aromataz inhibitörleri,** yapıca androstenediona benzerler ve enzimin aktif noktasına selektif olarak bağlanırlar. Maddeler arasında formestan (4–hidroksiandrostenedion), 4–asetoksiandrostenedion, Δ^1–testolakton ve noretisteron bulunur. **Formestan,** postmenopozal kadınlardaki ilerlemiş meme kanseri tedavisinde injektabl depo süspansiyonunun 15 günde bir 250 mg derin i.m. injeksiyonu şeklinde kullanılır. En sık görülen yan tesirleri bulantı (% 7 kadar olguda), döküntü, başağrısı, uyuklama (somnolans) gibi ciddi olmayan yan tesirlerdir. Diğer bir aromataz inhibitörü olan **eksemestan** ağızdan günde 25 mg kullanılır.

Non–steroidal yapılı selektif aromataz inhibitörleri, anastrozol ve **letrozol**dur. İlerlemiş postmenopozal meme kanserinde ilki günde 1 mg, ikincisi 2.5 mg ağızdan kullanılır.

Aminoglutetimid: Estrojen sentezini, androjenlerin, estrojenlere dönüşmesi basamağında **periferik dokularda (over dışında) bloke eden** diğer bir aromataz inhibitörüdür. Önceki iki tür ilacın aksine, adrenal kortekste kortikosteroid sentezini de bozduğu için artık kullanılmamaktadır. Onun yerine yukarıdaki selektif aromataz inhibitörleri kullanılır.

IV. Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler)

Estrojenler için hedef hücrelerde en az iki tip reseptörün (ER_α ve ER_β) bulunduğunun ve bunların organlar arasında dağılımının ve işlevlerinin farklılığının gösterilmesi doku veya organa selektif estrojen agonist ve antagonistlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. İlaç–reseptör kompleksinin kendine özgül genlerin düzenleyici bölgesinde farklı aktive edici ya da baskılayıcı proteinlerle etkileşme olanaklarının bulunması ve bazı dokularda estrojen reseptör dimerinin, farklı ER tiplerinin karmasından oluşması da bu konudaki ilaç geliştirme etkinliklerini teşvik etmiştir. SERM'lerin bazıları antagonist veya parsiyel agonist niteliğindedir. Bu özelliklere sahip ve uzun zamandır kullanılan **tamoksifen** ve **toremifen** SERM'lerin birinci kuşağının üyesidir. Bu iki ilaca önceki kısımda antiestrojenik ilaçlar bağlamında değinilmiştir. Diğer bir SERM türü, **raloksifen**'dir.

Beyinde kognitif fonksiyonları veya periferde lipid metabolizmasını selektif olarak etkileyen ya da damar endotelinde nitrik oksid sentezini selektif olarak artırarak kalp–damar sistemi üzerinde selektif koruyucu etki gösteren, bu arada ateroskleroza karşı koruyucu etki yapan (ateroprotektif) SERM'lerin geliştirilmesine çalışılmaktadır.

Raloksifen

Tamoksifenden sonra kullanıma girmiş olan dokuya selektif bir SERM türü ilaçtır. Meme ve endometriyumda estrojen reseptörlerinin kompetitif antagonistidir, kemiklerde ve lipid metabolizması ile ilgili hedef hücrelerde ise agonistidir. Meme kanseri hücresinin çoğalmasını antiestrojen etkisiyle inhibe eder. Estrojen reseptörü-pozitif ve daha önce hormonal tedavi ya da kemoterapi görmemiş metastatik kanserli postmenopozal kadınlarda diğer memede kanser gelişmesi insidensini 24 aylık uygulama ile %72 oranında azaltmıştır; ancak ortaya çıkmış meme kanseri tedavisindeki yeri netlik kazanmamıştır ve bu indikasyonda kullanılması üretici firma tarafından tavsiye edilmemiştir.

Raloksifenin yerleşmiş indikasyonu klinikte **postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisidir.** Bunun için günde 60 mg ağızdan kullanılır. Postmenopozal osteoporoz gelişmesini yavaşlatır, azalmış olan kemik mineral dansitesinde, estrojenlere ve alendronata göre düşük derecede olsa artma yapar. Vertebra ve kalça kırıklarının insidens hızını düşürür. Premenopozal kadınlarda endometriyum kalınlığını artırmaz ve menstrüel siklusu bozmaz. Menopoza bağlı sıcak basması ve diğer vazomotor bozuklukları azaltmaz. Kendisi yan tesir olarak hastaların bir kısmında sıcak basması ve kızarma yapar. Venöz tromboembolizm riskini yaklaşık üç kez artırır. hipertrigliseridemi ve bacak krampları yapabilir. Memelerde duyarlılık ve vajinal kanama sıklığı plasebo alanlardakinden farklı bulunmamıştır. Venöz tromboembolizm öyküsü olanlarda, endometriyum kanseri, tanı konmamış uterus kanaması, karaciğer bozukluğu, ağır böbrek bozukluğunda, gebelikte ve emzirenlerde kontrindikedir.

Diğer SERM'ler: Droloksifen, tamoksifenden vücutta aktif metabolit olarak oluşan maddedir (3–hidroksitamoksifen). Perimenopozal/postmenopozal meme kanserini baskılar. Endometriyumda proliferasyon yapar.

V. Antiprojesteronlar

Projesteron reseptör blokörü ilaçlar içinde en etkin olanı ve tıbbi kullanıma girmiş olanı bir steroid olan mifepriston'dur.

Mifepriston: Projesteron reseptörlerine karşı projesterondan da fazla afinite gösterir ve bu reseptörleri bloke eder; bu nedenle projesteron antagonistidir. Halen Türkiyede ruhsatlandırılmamıştır. Kimyaca, bir projestin olan noretindron'a benzer. Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir ve ağız yolundan kullanılır.

Projesteron'un, endometriyumu döllenmiş yumurtayı kabul etmeye (implantasyona) hazırlamadaki ve gebeliğin sürdürülmesindeki önemli rolü dikkate alınırsa (bkz. s. 1179), onu antagonize eden bir ilacın etkileri ve tıbbi önemi öngörülebilir. Mifepriston myometriyumun, orad aoluşan bir lokal hormon olan prostaglandinlerin kasıcı etkisine karşı duyarlılığını artırır ve uterus serviksini olgunlaştırır (yumuşatır). Mifepriston menstrüel siklusun luteal döneminde verildiğinde endometriyum üzerindeki projesteron etkinliğini yok ederek menstrüasyonu başlatır ve implantasyon olmuşsa onu bozar, gebeliği sona erdirir. Gebeliğin ilk haftalarında verildiğinde **aborsiyon** yapar.

Mifepriston, tıbbi aborsiyon için kullanıldığında, aynı amaçla kullanılan prostaglandinlerden daha az yan tesir yapar; fakat tam aborsiyon yapma oranı düşüktür. Gebeliğin erken döneminde bile deneklerin sadece yaklaşık % 60'ında tam aborsiyon oluşturmuştur. Tam aborsiyon oranı prostaglandinler uygulandığında ise % 90'ın üstündedir. Bu nedenle kontraksiyonları artırmak üzere mifepriston uygulamasından 36 saat sonra ufak dozda **bir prostaglandin türü ilaç** (genellikle vajinal yoldan gemeprost) verilmesi gerekir. Böylece uterus içinde kalan fötusun kürtaja gerek kalmadan atılması sağlanır. Mifepriston, projesteron etkinliğini ortadan kaldırarak, myometriyumun prostaglandinlere duyarlığını artırır. Böylece, pek fazla yan tesir yapmayan dozdaki prostaglandinlerle, istenilen etki elde edilir.

Absorsiyon yapmak için 7 haftalığa (duruma göre 9 haftalığa kadar) olan gebelerde ağızdan 200 mg'lık tek doz mifepriston verilir. Bundan 36 saat sonra intravajinal 500 mikrogram **gemeprost** (prostaglandin E_1 analoğu) uygulanır. Bu uygulama başarısız kalmışsa uygun bir yöntemle aborsiyon mutlaka tamamlanmalıdır. Gebeliğin 20. haftasına (orta trimestire) kadar yapılacak **tıbbi aborsiyon** için ağızdan 600 mg mifepiriston verilir, ardından 36 saat sonra intravajinal olarak 1 mg gemeprost uygulanır ve aborsiyon tamamlanana kadar 6 saatte bir beş keze kadar tekrarlanır. Bütün bu işlemler **tıbbi gözetim altında, izleme ile birlikte** yapılmalıdır. 200 mg'lık mifepriston dozunun bile etkili olduğu görülmüştür. Mifepriston tıbbi aborsiyon için yapılacak *servikal dilatasyon/kürtaj ameliyatı* sırasında uterus serviksini yumuşatmak ve dilate etmek için girişimden 36–48 saat önce ağızdan 600 mg verilebilir. Uterus içinde (in utero) ölmüş fötusu dışarı atmak üzere doğum eyleminin başlatılması için ağızdan tek doz halinde günde 600 mg mifepiriston 2 gün verilir. 72 saat içinde eylem başlamamışsa uterus başka bir yöntemle boşaltılır. Prostaglandinler 35 yaşından yukarı ve/veya fazla sigara içen kadınlarda, ektopik gebelikten kuşkulanılanlarda, kontrol altına alınmamış ağır astmalılarda, adrenal yetmezliği ve porfiria'da kullanılmamalıdırlar.

Mifepriston antiglukokortikoid etki gösterir. Menstrüel siklusu bozabilir. Bazen fazla olabilen, vajinal kanama, bulantı, kusma, baş ağrısı ve bayılma yapabilir. Gemeprosta bağlı, bazen şiddetli olabilen uterus ağrısı ortaya çıkabilir; bu durumda opioid analjezik uygulanması gerekebilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. ESTROJENLER

1. **Estradiol müstahzarları:**
   - Climara Forte Transdermal Estradiol Sistemi (Bayer): 3,8 mg ve 7,6 mg estradiol, 4 flaster/kutu.
   - Estraderm TTS 25 ve TTS 100 (Novartis): 2 mg estradiol (TTS 25), 6 flaster/kutu; 8 mg estradiol (TTS 100), 8 flaster/kutu.
   - Estreva Jel Transdermal (Merck İlaç): % 0,1 estradiol, 50 g şişe/kutu.
2. **Estradiol propiyonat müstahzarları:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
3. **Estradiol benzoat müstahzarları:**
   - Estandron Prolongatum Ampul I.M. (Merck Sharp & Dohme): 20 mg testosteron propiyonat, 40 mg testosteron fenilpropiyonat, 40 mg testosteron izokaproat, 1 mg estradiol benzoat ve 4 mg estradiol fenilpropiyonat/ml, 1 ml x 1 ampul/kutu.
4. **Estriol müstahzarları:**
   - Estriol Vajinal Krem (Assos): % 0,1 estriol, 50 g tüp/kutu.
   - Ovestin Vajinal Krem (Schering Plough): % 0,1 estriol, 15 g tüp/kutu.
   - Gynoflor Vajinal Tablet (Abdi İbrahim): 0,03 mg estriol ve 50 mg Lactobacillus acidophillus, 12 tablet/kutu.

5. **Konjüge estrojen karışımı müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
6. **Estradiol TTS (transdermal terapötik sistem) müstahzarları:**
- Estraderm TTS 25 ve TTS 100 (Novartis): 2 mg estradiol (TTS 25), 6 flaster/kutu; 8 mg estradiol (TTS 100), 8 flaster/kutu.
7. **Tibolon müstahzarları:**
- Livial Tablet (Merck Sharp & Dohme): 2,5 mg tibolon, 28 tablet/kutu.
8. **Epimestrol müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
9. **Promestrien müstahzarları:**
- Colpotrophine Vajinal Yumuşak Kapsül (Merck İlaç): 0,01 g promestrien, 20 kapsül/kutu.
- Colposeptine Vajinal Tablet (Merck İlaç): 10 mg promestrien ve 200 mg klorkinaldol, 18 tablet/kutu.

II. PROJESTİNLER

1. **Projesteron müstahzarları:**
- Progestan Yumuşak Kapsül (Koçak): 100 mg ve 200 mg projesteron, 30 kapsül/kutu.
- Progestan Ampul I.M. (Koçak): 25 mg ve 50 mg projestan/ml, 1 ml x 5 ampul/kutu.
- Progynex Yumuşak Kapsül (Farmako): 100 mg ve 200 mg projesteron, 30 kapsül/kutu.
- Progynex Ampul İ.M. (Farmako): 25 mg ve 50 mg projestan/ml, 1 ml x 5 ampul/kutu.
- Progynex Jel (Farmako): % 1 projesteron, 80 g tüp/kutu.
2. **Hidroksiprojesteron kaproat müstahzarları:**
- Proluton Depot Ampul İ.M. (Bayer): 500 mg hidroksiprojesteron kaproat /2 ml, 2 ml x 1 ampul/kutu.
3. **Medroksiprojesteron asetat müstahzarları:**
- Farlutal Tablet (Deva İlaç): 250 mg medroksiprojesteron asetat, 30 tablet/kutu.
- Divina Tablet (Abdi İbrahim): 10 mg medroksiprogesteron ve 2 mg estradiol valerat içeren mavi tabletler ve 2 mg estradiol valerat içeren beyaz tabletler, 21 tablet/kutu.
4. **Didrojesteron müstahzarları:**
- Duphaston Tablet (Abbott): 10 mg didrojesteron, 20 tablet/kutu.
5. **Jestonoron kaproat müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
6. **Alilestrenol müstahzarları:**
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.
7. **Linestrenol müstahzarları:**
- Orgametril Tablet (Merck Sharp & Dohme): 5 mg linestronel, 30 tablet/kutu.
8. **Noretisteron (noretindron) müstahzarları:**
- Primolut N Tablet (Bayer): 5 mg noretisteron, 30 tablet/kutu.

III. ESTROJEN+PROJESTİN VEYA ANDROJEN YA DA ANTİANDROJEN KOMBİNE MÜSTAHZARLARI

1. **Estradiol+projesteron müstahzarları:**
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.
2. **Estron+projesteron müstahzarları:**
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.
3. **Premarin (P) + medroksiprojesteron asetat (MPA) içeren müstahzarlar:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
4. **Estradiol esteri + testosteron esteri içeren müstahzarlar:**
- Estandron Prolongatum Ampul I.M. (Merck Sharp & Dohme): 20 mg testosteron propiyonat, 40 mg testosteron fenilpropiyonat, 40 mg testosteron izokaproat, 1 mg estradiol benzoat ve 4 mg estradiol fenilpropiyonat/ml, 1 ml x 1 ampul/kutu.
5. **Estradiol+ hidroksiprojesteron müstahzarları:**
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.
6. **Estradiol+ noretisteron asetat müstahzarları:**
- Activelle Tablet (Novo Nordisk): 1 mg estradiol ve 0,5 mg noretisteron asetat, 28 tablet/kutu.
- Kliogest Tablet (Novo Nordisk): 2 mg estradiol ve 1 mg noretisteron asetat, 28 tablet/kutu.
- Mesigyna Hazır Enjektör I.M. (Bayer): 5 mg estradiol valerat ve 50 mg noretisteron asetat/ml, 1ml x 1 enjektör/kutu.
7. **Estradiol+ norgestrel müstahzarları:**
- Cyclo-Progynova Draje (Bayer): 2 mg estradiol valerat içeren beyaz draje + 2 mg estradiol valerat ve 0,5 mg norgestrel içeren kahverengi draje, 21 draje/kutu.
8. **Estradiol + drospirenon müstahzarları:**
- Angeliq Film Kaplı Tablet (Bayer): 1 mg estradiol + 1 mg drospirenon, 28 tablet/kutu.
9. **Etinil estradiol + noretisteron asetat veya siproteron asetat müstahzarları:**
- Noretisteron asetat ile kombine müstahzarları şu anda Türkiye'de pazarlanmamaktadır.
- Climen Draje (Schering): 2 mg estradiol valerat içeren beyaz draje ve 2 mg estradiol valerat + 1 mg siproteron asetat içeren pembe draje, 21 draje/kutu.

IV. ANTİESTROJENLER

1. **Klomifen sitrat müstahzarları:**
- Gonaphene Tablet (Merck Sharp & Dohme): 50 mg klomifen sitrat, 10 tablet/kutu.
- Klomen Tablet (Koçak): 50 mg klomifen sitrat, 10 tablet/kutu.
- Serophene Tablet (Merck İlaç): 50 mg klomifen sitrat, 10 tablet/kutu.
2. **Tamoksifen sitrat müstahzarları:**
- Nolvadex Tablet (AstraZeneca): 10 mg tamoksifen sitrat, 30 ve 250 tablet/kutu; 20 mg tamoksifen sitrat, 30 tablet/kutu.
- Tadex (Tamoksifen) Tablet (Atafarm) : 10 mg tamoksifen sitrat, 250 tablet/kutu.
- Tamoksifen BP Tablet (Hemat): 10 ve 20 mg tamoksifen sitrat, 30 tablet/kutu.
3. **Siklofenil müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
4. **Aromataz inhibitörleri:**
a) **Anastrozol müstahzarları:**
- Arimidex Tablet (AstraZeneca): 1 mg anastrozol, 28 tablet/kutu.
- Santra Film Tablet (Sandoz): 1 mg anastrozol, 28 tablet/kutu.

b) **Formestan müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

c) **Letrozol müstahzarları:**
- Femara Tablet (Novartis): 2,5 mg letrozol, 30 tablet/kutu.
- Letroks Tablet (Biem): 2,5 mg letrozol, 30 tablet/kutu.

V. SERM'ler

a) **Raloksifen hidroklorür müstahzarları:**
- Evista Tablet (Daiichy Sankyo): 60 mg raloksifen hidroklorür, 28 tablet/kutu.
- Ralien Tablet (Generica): 60 mg raloksifen hidroklorür, 28 tablet/kutu.

VI. ANTİPROJESTİNLER

1. **Mifepriston müstahzarları Türkiye'de halen pazarlanmamıştır.**

83. Konu
HORMONAL KONTRASEPTİFLER VE DİĞER GEBELİK ÖNLEME YÖNTEMLERİ

Giriş • I. Oral ve Diğer Hormonal Kontraseptifler • Etkinliklerinin Ölçülmesi • Oral Kontraseptiflerin ve Benzeri Hormonal İlaçların Uygulanma Şekilleri • Kombine Preparatlar • Kontraseptif Etki Mekanizmaları • Jenital Organlar Üzerindeki Diğer Etkileri • Yan Tesirleri • Oral Kontraseptif Kullanmanın Gebeliği Önleme Dışındaki Yararlı Etkileri • Kontrindikasyonları • İlaç Etkileşmeleri • II. Hormonal-Olmayan Kontrasepsiyon Yöntemleri • Müstahzar Örnekleri •

Hormonal kontraseptifler ve diğer gebelik önleme yöntemleri

Gebe kalmayı veya doğurganlığı (fertiliteyi) önleme amacıyla kadınlar tarafından kullanılan hormonal nitelikteki steroid yapılı ilaçlara **hormonal kontraseptifler** adı verilir. Bunlar ya (i) bir estrojen ve bir projestin (projestojen) içeren **kombine hormonal kontraseptif** preparatları şeklinde veya (ii) yalnız projestin içeren **"yalnız-projestinli hormonal kontraseptif preparatları"** ("progestin-only preparations") şeklinde üretilip pazarlanmışlardır.

Bu iki ana gruptaki hormonal kontraseptif preparatları uygulanış yoluna ve bu yola uyan farmasötik ilaç formuna göre aşağıdaki alt-gruplara ayrılırlar.

(a) Oral kombine kontraseptifler, bunlar ağızdan hap (tablet) şeklinde alınırlar ve kombine kontraseptif haplar adı da verilir,

(b) Parenteral kombine kontraseptifler,

(c) Oral yalnız-projestinli kontraseptifler (bunların haplarına "minik hap" ("mini-pills") adı verilir.),

(d) Parenteral yalnız -projestinli kontraseptifler,

(e) Transdermal kombine kontraseptifler,

(f) Vajinal kombine kontraseptifler (vajinal halkalar),

(g) İntrauterin (rahim-içi) yalnız-projestinli kontraseptifler.

Bu sınıflandırmaya göre hormonal kontraseptifler: sistemik etki oluşturmak için ya oral veya parenteral ya da transdermal (yama/flaster şekilnde cilt üzerine) yoldan **sistemik** uygulanırlar veya kontraseptif etki oluşturmak için temel etki yerleri olan uterus endometriyumu ve servikal kanal yanına veya yakınına **lokal** olarak uygulanırlar. Lokal uygulandıkları yerden kısmen absorbe edilerek ikincil sistemik etki de gösterirler. Yalnız projestinli olan preparatların transdermal uygulanan şekilleri yoktur.

Yukarıdakilerden başka **"hormonal-olmayan" kontraseptif preparatlar veya araçlar** da vardır. Bu ikinci ana grupta seksüel temas sırasında vajinaya dökülen spermatozoidleri öldüren **spermisid ilaçlar** ve uterus boşluğu içine uygulanarak orada endometriyumu fiziksel (veya mekanik) olarak etkileyen **rahim-içi araçlar** bulunur. Ancak rahim-içi araçların kontraseptif ilaç içermeyen ve sadece fiziksel etki yapan şekilleri yanında, üretilirken bir projestin emdirilmiş olan ve içerdiği ilacı, uterus boşluğuna yerleştirildikten yavaş olarak salan ilaçlı şekilleri de yapılmıştır. Bunlar uterus içinde fiziksel etki yanında kimyasal lokal etki de yaparlar.

Gebe kalmayı önlemenin **farmakolojik-olmayan yöntemleri** de vardır. Bu yöntemler seksüel temas sırasında ejakülasyonun ardından vajina boşluğuna dökülen spermatozoidlerin servikal kanala girmesini ve orada ovülasyon sonucu Fallop borusu ve uterus boşluğuna geçmiş olan ovumu döllemesini mekanik olarak engelleyen yöntemlerdir. Bunlara **bariyer (mania) yöntemleri** denilir (kondom veya diğer adıyla prezervatif ve benzeri araçların uygulandığı yöntemler gibi).

Doğum kontrolu veya diğer adıyla **aile planlaması** için kullanılan yaklaşımların en etkilisi kombine hormonal kontraseptiflerdir. Bunlar içinde en sık kullanılanı oral kombine kontraseptiflerdir. Diğer kombine hormonal kontraseptifler de benzer derecede etkili iseler de oral yoldışından ilaç kullanımının arzettiği sorunlar nedeniyle oral kombine kontraseptifler kadar sık kullanılmazlar.

Çeşitli yöntemlerin etkililiklerinin değerlendirilmesi, ölçülmesi ve farklı yöntemlerin karşılaştırılmasına biraz ileride değinilmiştir.

Oral kontraseptiflerin yukarıdaki sınıflandırmada (a) ve (c) alt-gruplarındaki ilaçların yukarıda belirtilen önemi nedeniyle aşağıda onlar daha ayrıntılı olarak açıklanmış ve ondan sonra diğer hormonal kontrasepsiyon yöntemleri ve hormonal-olmayan yöntemlere de değinilmiştir. Ayrıca özel bir kontrasepsiyon yöntemi olan ve korunmasız bir seksüel temastan sonra gebeliği önleme gibi acil durumlarda başvurulan **acil kontrasepsiyon** üzerinde kısaca durulmuştur.

Bir yandan ülkeler açısından ekonomik gelişme ile nüfus artımı arasındaki dengenin ülke ekonomisi, besin sağlanması, enerji kaynakları, sosyal refah ve hatta politik stabilite bakımından arzettiği önem, diğer taraftan kişiler açısından istenmeyen bir gebeliğin kadının mutluluğu ve ailenin ekonomisi yönünden arzettiği sakınca, günümüzde doğum kontroluna dünya çapında büyük önem ve sosyal boyutlar kazandırmıştır.

I. Oral ve Diğer Hormonal Kontraseptifler

A. Oral kontraseptifler

Oral kontraseptif olarak kullanılan ilaçlar, bazı estrojenler ve bazı projestinler (progestojenler)'dir. Bu ilaçlar

kadın tarafından alındıkları sürece ve **geri-dönüşlü** bir şekilde gebe kalmayı (fertiliteyi) önlerler. İlacın devamlı kullanılmasının gerekmesi nedeniyle, oral yol dışından ilaç kullanılması kontrasepsiyon için pratik ve olağan bir yaklaşım değildir. Ancak özel durumlarda, parenteral yoldan uzun etki süreli depo projestin müstahzarı kullanmak suretiyle de uzun süreli kontrasepsiyon yapılabilir.

Bu ilaçlar, profilaksi amacıyla kullanılan diğer ilaçların çoğu gibi, "normal" kişilerde kullanılırlar. İlaç olarak değerlendirilmelerinde çeşitli amaçlarla kullanılan diğer profilaktik ilaçlardan iki önemli farkları vardır: (i) Oral kontraseptif ilaç kullanan kadınların çok büyük bir kısmında gebe kalmayı önlemelidirler, yani etkinlik oranları %100 veya buna çok yakın bir değer olmalıdır. Biraz daha düşük bir oran, örneğin % 90 oranı yani kullanıldığı kişilerin % 90'ında istenilen amacı sağlama, kontraseptifler dışında kalan profilaktik ilaçlar için yeterli derecede yüksek bir oran sayılabilir. Kontraseptif ilaçlar için ise böyle bir oran makul görülemeyecek kadar düşük bir orandır; görece fazla sayıda kadının istemediği halde gebe kalabileceği anlamına gelir. (ii) Yarar/zarar oranlarının değerlendirilmesinde ilaç kullanılmadığı takdirde hastalığın ilerlemesi gibi yerine göre korkunç olabilen bir durum yoktur. Bu ilaçlara bağlı morbidite veya mortalite, gebelik ve doğum sırasında doğal olarak ortaya çıkan morbidite ve mortaliteye karşı değerlendirilir.

Oral kontraseptif kullananlarda bu tür mortalite, onları kullanmayıp gebe kalanlarda olduğundan daha düşük bulunmuştur. Örneğin kombine oral kontraseptiflerin yaptığı ciddi bir yan etki olan venöz tromboembolizm (VTG) insidensi, bir yıllık kullanım için kombinasyon içindeki projestinin ikinci veya üçüncü kuşaktan olmasına göre 100.000 kadın başına sırasıyla yaklaşık 15 ve 25 olgudur. Gebe kalan kadınlarda ise VTG 100.000 kadından yaklaşık 60'mda ortaya çıkar (BNF 62, 2011).

Etkililiklerinin ölçülmesi: Oral kontraseptiflerin gebeliği önleme yönünden etkililikleri (efikasiteleri) iki göstergeye göre değerlendirilir; bunlar **teorik etkililik** ve **kullanımdaki etkililik**tir. Bu etkililik dereceleri "100 kadın–yıllık bir uygulama"da ortaya çıkan ve hesapla bulunan **ortalama istenmiyen gebelik sayısı** ile belirlenir. 100 kadın–yıl birimine eşit bir uygulama 100 kadının bir yıl süre ile veya 25 kadının 4 yıl süre ile kontraseptif ilaç almasına ya da çarpımı yüz olan diğer sayı ve süre ile kontraseptif uygulama yapılmasına eşdeğerdir. Gerçekte istenmiyen gebelik, uygulamanın başarısızlığı anlamına geldiği için, bu etkililik göstergesi yerine **başarısızlık göstergesi** deyimi de kullanılır. *Teorik etkililik*, ilacı veya diğer kontraseptif araçları doğru ve eksiksiz bir şekilde uygulayan kadınlar üzerinde yapılan epidemiyolojik incelemelerde bulunan başarısızlık oranıdır. *Kullanımdaki etkililik* ise sözkonusu ilaç ve araçların günlük hayattaki olağan uygulama koşulları altında, bazen doğru, bazen yanlış şekilde ve bazen de atlıyarak kullanılmaları durumunda bulunan başarısızlık sayısıdır. Çeşitli ilaç ve araç türlerinin etkililik göstergeleri Tablo 83.1'de gösterilmiştir. bu tabloya göre kombinasyon tipi oral kontraseptiflerin teorik etkililik göstergesi 0.1/100 kadın–yıl'dır (aynı zamanda 1/1000 kadın–yıl demektir). Epidemiyolojik incelemeler oral kontraseptiflerin başarısızlık oranının kullananların motivasyonu, yaşı, sosyoekonomik düzeyi ve eğitim düzeyi ile ters orantılı olduğunu göstermiştir.

Yan tesir insidensinin belirtilmesinde kullanılan bir diğer standart payda, ileride belirtilen bir yıllık kullanım için 100.000 kadın başına gözlemlenen yan tesir olayı sayısıdır.

ORAL KONTRASEPTİFLERİN VE BENZERİ HORMONAL İLAÇLARIN UYGULANMA ŞEKİLLERİ

Oral kontraseptifleri ve benzeri ilaçları vermek suretiyle, gebe kalmayı önlemek amacıyla yapılan uygulama, kullanılan ilacın niteliği, veriliş şekli ve zamanına göre aşağıdaki şekillerde yapılır:

1) Kombinasyon tipi uygulama: Siklusun 5. gününden başlayarak 25. gününe kadar hergün tek doz halinde (bir tane oral kombine kontraseptif) hap verilerek yapılır; böylece her siklus esnasında 21 hap verilir (siklusun 1. günü kanamanın başladığı gündür). Kullanılan hap (genellikle tablet), estrojen + projestin kombinasyonu içerir. İdeal olarak, bu iki aktif komponentin miktarı gebeliği önleyecek en düşük miktarda, fakat ara kanamasını ("breakthrough bleeding") önlemeye yeterli düzeyde olmalıdır.

Kombinasyon tipi uygulamanın eskiden beri yapılan **klasik şeklinde** 21 gün boyunca kullanılan hapların estrojen ve projestin dozu sabittir. Bunlara **sabit kombinasyonlu** veya **monofazik haplar** denilir. **Mültifazik hapların** (kısa adıyla fazik hapların) içindeki estrojen ve projestin dozları ve dolayısıyla doz oranları iki veya üç farklı düzeydedir. Bunlardan **bifazik hapların** estrojen dozu sabittir; projestin dozu, ilk 10 gün kullanılan haplarda düşük, son 11 gün kullanılan haplarda daha yüksektir. **Trifazik haplarda** ilk hafta, ikinci hafta ve üçüncü hafta boyunca alınan haplarda ya estrojen miktarı sabittir ve projestin miktarı giderek artmak üzere 3 ayrı düzeydedir veya estrojen miktarı da değişir ve genellikle ikinci hafta içinde kullanılacak haplarda en yüksektir (bkz. Tablo 83.2). Bifazik hapları alanlarda siklus ortasında ara kanaması görece sık görülür. Trifazik hapları alanlarda, bu olayın insidensi azalmıştır. Sabit kombinasyonlu klasik haplar yerine multifazik haplar geliştirilmesinin **ana amacı** bir siklus boyunca kadının aldığı **toplam projestin dozunu azaltmak** ve projestinler için iddia edilen, aterojenik vasküler yan tesirlerden hap kullananları korumaktır.

Bifazik ve trifazik hap kutularında farklı bileşimdeki haplar farklı renkte yapılmıştır; bu nedenle ilkine ait kutularda iki ayrı renkli ve ikinciye ait kutularda üç ayrı renkli hap bulunur; kutuda 28 hap varsa ilave 7 hap hormonal ilaç içermez yani gebeliği önleme bakımından etkisizdir, özel deyimiyle plasebo'dur (örneğin demir tuzu [antianemik ilaç] içeren haplardır).

TABLO 83.1
Çeşitli gebelik önleme yöntemlerinin etkinlik dereceleri (100 kadın–yıl için istenmiyen gebelik oranı)[1]

Yöntem	Teorik etkililik göstergesi	Kullanımdaki etkililik göstergesi
Oral kontraseptifler		
– kombinasyon tipi	% 0.1	% 2–3
– minik–hap (sadece projestin)	% 1	% 25–30
Depo medroksiprojesteron asetat	% 0.3	% 0.3
Norplant	% 0.05	% 0.05
İntrauterin araçlar (spiral)	% 1–3	% 4–9
Vajinal spermisidler	% 3	% 2.5–4
Prezervatif ve diyafragm	% 3	% 3–20
Ritm yöntemi	% 5	% 2–30
Korunmama	Kadınların % 80–85'inde gebelik olur.	

1. Kısmen AMA Division of Drugs (1983)'den alınmıştır.

Gebeliği önleme yöntemleri içinde **en etkili olanı** yukarıda belirtildiği gibi kombinasyon tipi haplarla yapılan uygulamadır (Tablo 83.1). İlaç atlanmadan düzenli bir şekilde alındığı takdirde, teorik başarısızlık göstergesi denilen istenmeyen ortalama gebelik oranı yaklaşık %0.1 bulunmuştur. İlaç düzenli şekilde alınmazsa, istenmiyen gebelik olasılığı atlanılan gün sayısı ile orantılı şekilde artar. Bir veya 2 gün hap alınmamışsa bunu izleyen 1 veya 2 gün, günde 2 hap alınır. Daha uzun süre atlanmışsa ilaca devam edilir, fakat ayrıca ikinci bir yöntem uygulanır (bariyer yöntemi gibi). İshal ve kusmalı hastalıklar ilacın mide–barsak kanalından absorpsiyonunu bozduğu için etkinliği azaltır, istenmiyen gebelik riskini artırır. Bu durumlar sırasında ve geçtikten sonra hap alınmakla beraber ek kontraseptif önlem alınmalıdır. Bu olaylar ilaç alımının son 7 gününde meydana gelmişse, ilaç verilişi olayın geçmesinden sonra 7 gün daha ilaç alacak şekilde uzatılır. İkinci siklusa ara vermeden başlanır. Aynı önlemler oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltan, enzim indükleyici ilaç kullananlarda da dikkate alınır.

Kombinasyon tipi hapı 21 gün boyunca kullanan kadınlar hap almayı kestiklerinde, birkaç gün içinde menstrüel kanamaya benzeyen, fakat genellikle daha az olan ve daha kısa süren bir uterus kanaması olur. Bu gerçek bir menstrüasyon kanaması değil, onu taklid eden **kesilme kanamasıdır** (bkz. 82. Konu).

2) Minik–hap uygulaması: Kesintisiz bir şekilde, ufak dozda yalnız-projestin içeren hap verilerek yapılır. Bu tür haplar kombine kontraseptif hapların estrojen komponentinin yan tesirlerine bağlı riskten kurtulmak amacıyla yapılmışlardır. Haplar, örneğin 0.075 mg (75 mikrogram) dezojestrel, 0.5 mg etinodiol diasetat, 0.03 mg levonorjestrel, 0.75 mg norjestre, 0.035 mg horetisteron, 0.5 mg etinodioldiasetat veya 0.5 mg linestrenol içerir. İstenbeyen gebelik oanı birinci yönteme göre daha yüksektir. Bu tür uygulamada, doğal menstrüel kanama ilaca karşın ortadan kalkmaz. Ancak menstrüel siklusun ve menstrüel kanama süresinin uzunluğu fazla değişkenlik gösterir. Bu nedenle kadının, menstrüasyon zamanını ve kanamanın devam süresini öngörememesi sıkıntı yaratır, bu, istenmiyen bir durumdur. Altmış gün içinde kanama olmazsa gebelik olasılığı yüksektir; böyle bir durumda kadının jinekolojik muayene için başvurması tavsiye edilir.Menstrüel kanamalar arasındaki süre içinde ortaya çıkan **ara ("breakthrough") kanamaları** minik hap alanlarda, kombinasyon tipi hap alanlara göre daha sık görülür. Minik hap uygulamasının diğer bir sakıncası, ovülasyonun her zaman inhibe edilmemesi nedeniyle, ilaca karşın gebe kalanlarda **ektopik gebelik** riskinin ilaç kullanmayan gebelerdekinden daha yüksek olmasıdır.

Minik hap kombine hapa göre kadınların daha az tercih ettikleri bir ilaçtır. Laktasyonu suprese etmediğinden bebeğini emziren kadınlar, estrojen kullanması sakıncalı olan kadınlar (35 yaşından yukarı olanlar gibi) veya gebe kalmayı istememekle beraber mutlak bir kontrasepsiyon gereği duymayan ya da estrojenik ilaçlar tarafından azdırılabilen klinik durumları (başağrıları, hipertansiyon ve varikoz venler gibi) olan kadınlara tavsiye edilebilir.

3) Uzun etkili kontraseptif steroid preparatı ile yapılan uygulama: Çeşitli farmasötik şekillerde hazırlanmış ve içindeki steroidi yavaş olarak uzun sürede oldukça sabit bir hızda salıveren preparatlar uzun etkili kontraseptif olarak kulllanılırlar. Farmasötik şeklin özelliğine göre intramüsküler, subkutan, uterus içine veya vajinanın dibine uygulanırlar. Ağız yolundan kullanılmamakla beraber, bunlar kullanılma ilkesi ve farmakolojik özellikleri bakımından esas olarak minik haplara benzerler. Bunların başlıca şekilleri aşağıda gösterilmiştir. Bunlar kullanılmadan önce uygulanma zamanları ve özellik arzeden diğer durumları için ürünün kutusu içindeki hasta kullanım talimatına bakılmalıdır.

(i) Parenteral yalnız-projestinli kontraseptifler: Bunlardan depo medroksiprojesteron asetat (MPA) solüsyonu 150 mg dozunda 12 haftada bir derin intramüsküler injeksiyonla uygulanır. İnjeksiyon menstrüel siklusun ilk 5 günü içinde yapılır. Doğumdan sonra, emzirmeyenlerde 5 gün içinde ve sadece emzirerek besleyenlerde 6 haftanın sonunda, uygulamaya başlanır. İnjeksiyonlar arasındaki süre 12 haftayı 5 günden fazla geçmiş ise injeksiyon tekrarlanmadan önce gebelik dışlanmalı ve injeksiyondan sonra 14 gün boyunca ek kontraseptif önlem (bariyer yöntemi gibi) uygulanmalıdır. İlk injeksiyondan sonra

fazla ve uzun sürebilen kanama yapma olasılığı vardır. Alternatif bir yöntem yağlı solüsyon şeklindeki 200 mg noretisteron enantat içeren depo solüsyonun 8 haftada bir derin intramüsküler injeksiyonla çok yavaş olarak uygulanmasıdır. MPA kadar uzun süre kullanılması tavsiye edilmez.

Ara kanaması, düzensiz menstrüel kanama veya amenore bu tür uygulamada sık görülür. Minik hap uygulamasının diğer bir sakıncası olan ektopik gebelik riskinin artması, depo projestin injeksiyonu için de geçerlidir. Diğer bir sakıncası, ilaç kesildikten sonra genellikle bir yıl (bazen 2–2.5 yıl) geçmeden normal siklus ve gebe kalmanın mümkün olmamasıdır. Ruhsal depresyon ve şişmanlamaya neden olur. Ayrıca, uzun süreli depo MPA uygulamasının meme kanseri riskini yükselttiğini gösteren olgu–kontrol incelemeleri bildirilmiştir. İnsanda endometriyum kanseri yaptığı şeklindeki iddialar inandırıcı derecede kanıtlanamamıştır. Az da olsa kalıcı kısırlık yapma riski olduğundan, yapmayı öngördüğü çocuk sayısını tamamlamamış kadınlar tarafından kullanılması tavsiye edilmez. Laktasyonu inhibe etmezler. Bunlara karşın tercih edilmesinin nedenleri, her gün ilaç alınmasına gerek göstermemesi ve minik hap için yukarıda belirtilen nedenlerdir. Estrojen eksikliği nedeniyle MPA kemik dansitesinde geri-dönüşlü azalma ve nadiren osteoporoz yapabilir.

Medroksiprojesteron asetat injeksiyonunun, kombinasyon tipi oral uygulama kadar etkin bir önleme yaptığı saptanmıştır. Bu nokta istenmiyen bir durumu engellemek bakımından önemlidir; şöyle ki medroksiprojesteron asetat injeksiyonu gibi etkisi aylarca süren bir uygulama başarısız kalır da gebelik oluşursa, fötus uzun süre ilacın teratojenik etkisine maruz kalır.

(ii) İmplantlar: Projestin ile birlikte taşıyıcı olarak polidimetilsiloksan (Silastic) içeren radyoopak bir madde katılmış kibrit çöpü büyüklüğündeki esnek çubuk şeklindeki implantların ciltaltına implante edilmesi suretiyle uygulanır. İmplantlar kola, kasık veya gluteal bölgeye cilaltına sokulan bir trokarla veya küçük bir insizyon yapılarak yerleştirilir. Katı polimer matriks içindeki projestini oldukça sabit bir hızda ve çok yavaş salıverilir. Nexplanon adlı implant preparatı 68 mg etonorjestrel içerir ve etkisi yaklaşık 3 yıla kadar devam eder. Projestin tamamiyle salıverildikten sonra (yaklaşık 3 yıla kadar varan bir süre sonra) implant cilt altından çıkartılmalıdır. Kontrasepsiyona son vermek istenildiğinde daha erken çıkartılabilirler. Daha önce kullanılan Norplant adlı implant preparatı uygulanan kadınlarda istenmiyen gebelik oranı yaklaşık %0.05 bulunmuştur.

İmplant şeklinde uygulanan projestinlerin yan tesirleri ve sakıncaları, injeksiyonla uygulanan depo projestin preparatlarınınkine benzer. Ara kanaması ve amenore nisbeten sık görülür. Diğer bir sakıncası ilaç bittikten sonra implantın ciltatından çıkartılmasının gerekmesidir. Bu sakıncayı ortadan kaldırmak için son zamanlarda ciltaltında kendiliğinden yavaş olarak parçalanıp kaybolan (biodegradable) bir matriksten yapılmış implantlar ve pelletler geliştirilmiştir.

(iii) İntrauterin yalnız-projestinli araçlar: Rahim–içi (intrauterin) araçlara (RİA'lara) fabrikada üretimleri sırasında bir projestin imprenye ettirmek suretiyle yapılan ilaçlı ("medicated") RİA'lar (diğer adıyla **yalnız-projestinli RİA'lar**) uterus boşluğuna yerleştirildikten sonra kısmen mekanik etkisiyle ve esas olarak salıverdikleri projestin'in uterusta endometriyumun fizyolojik proliferasyonunu engellemesi ve ayrıca servikal mukus salgısını koyulaştırması ve ovülasyon inhibisyonu yapması ile gebe kalmayı önlerler. Salpinjit ve pelvis inflamatuvar hastalığı olasılığını artırırlar, pelvis ve bel ağrısı yapabilirler, nadiren uterus delinmesi (perforasyonu) yaptıkları bildirilmiştir.

Görece sık kullanılan bir yalnız-projestinli RİA preparatı olan Mirena içindeki levonorjestrel'i çok yavaş olarak salıvermesi nedeniyle ve mekanik etkisiyle gebe kalmayı önler, salım hızı 20 mikrogram/24 saat'tir. Mirena kontrasepsiyondan başka menoraji (uterus kanaması)nın tedavisi için ve estrojen replasmanı (hormonal replasman) tedavisi (HRT) sırasında endometriyum hiperplazisinin önlenmesi için de kullanılabilir (BNF 62, 20011).

(iv) Kombine projestin ve estrojen içeren vajinal halkalar: Vajinanın dibinde uterus kollumu etrafına yerleştirilen ve içindeki hormonal ilacı sabit hızda yavaş salıveren ilaç imprenye edilmiş halkalardır. Vajinal halka örneği bir preparat olan NovaRing bir projestin olan etonorjestrel (salım hızı yaklaşık 120 mikrogram/24 saat) ve estrojen olarak etinilestradiol (salım hızı yaklaşık 15 mikrogram/24 saat) içerir. Yalnız projestin içeren halkalar da yapılmıştır.

Halkalar her siklusta 21 gün takılı kalır ve 7 gün çıkarılır; bu arada kadında kesilme kanaması olur. Vajina ve serviks çevresine görece yüksek lokal konsantrasyonda estrojen ve projestin uygulanmasının uzun süreli yan tesirleri belli değildir. Başarı oranı, aynı tür ilaçların oral olarak kombine verilmesi durumundakine eşittir.

4) Transdermal terapötik sistem (TTS, flaster): Yirmidört saatte yaklaşık 33.9 mikrogram etinilestradiol ve 203 mikrogram noreljestromin salan flaster haftada bir deriye yapıştırılır. İlk TTS, siklusun (veya kesilme kanamasının) 1. günü yapıştırılır. Daha sonra 8. ve 15. gün eski flaster kaldırılarak yenisi yapıştırılır. Üçüncü flaster siklusun 22. günü kaldırılır, sonra 1 hafta ara verilir; bu esnada kesilme kanaması olur. Bu tür bir preparat örneği Evra'dır. Kombine oral kontraseptif kullandığında yeterli uyunç göstermeyen hastalarda kullanılır.

5) Koitustan sonra (postkoital) uygulama: Korunmasız bir ilişkiden sonra (tercihan 12 saatlik süre içinde) ilaca başlamak suretiyle yapılan uygulamadır. Yirmidört saat içinde uygulamaya başlanırsa başarı yaklaşık % 100'dür. Başlıca üç çeşit ilaç veya kombinasyon kullanılır: (i) Tek doz şeklinde ağızdan 1.5 mg levonorjestrel (ii) Ağızdan tek doz 30 mg ulipristal asetat (projesteron reseptör modülatörü) verilmesi, (iii) 100 μg etinilestradiol ve 1 mg norjestrel veya 500 μg levonorjestrel karışımı (ör-

neğin 2 tablet Ovral veya Preven 12 saat ara ile iki kez verilir, (toplam 4 tablet).

Levonorjestrel korunmasız ilişkiden sonra ağızdan 72 saat içinde alınırsa etkilidir; 72-120 saat içinde de alınabilir, fakat etkililiği zamanla azalır. Ulipristal korunmasız ilişkiden sonra 120 saat için de alındığında etkilidir. Her iki ilacın da progesteron benzeri etkinliği ve gebeliği önleyici etkililiği benzer derecededir. Levonorjestrol, RİA takılmasına göre daha az etkilidir, ulipristal bu bakımdan karşılaştırılmamıştır. İki ilaç da görece yüksek dozda alınmış olduğu için kusma yapabilir. Alındıktan 2-3 saat içinde kusma olmuşsa doz tekrarlanır. Bulantı ve kusmaya karşı antiemetik ilaç olarak domperidon tercih edilir.

Koitus sonrası uygulama önemli sakıncaları nedeniyle, rutin bir kontrasepsiyon yöntemi değildir; prezervatif yırtılması, ırza geçme ve insest gibi acil durumlarda gebe kalmayı önleme için başvurulan bir yöntemdir. Sözkonusu durumlarda ilaç uygulaması yerine, ertesi gün veya birkaç gün içinde uterusa rahim-içi araç takılması da etkin bir yaklaşımdır. RİA birkaç hafta sonra çıkarılır veya devamlı korunma istiyenlerde yerinde bırakılır. Posttkoital uygulama çok seyrek seksüel temas yapan kadınlara uygun gelebilir. Adı geçen estrojen ilaçların, yüksek dozda verilmesi bulantı, kusma, başağrısı, mastalji, karın ve bacak kramplarına neden olur; antiemetik (domperidon gibi) ilaç uygulanması gerekebilir. Ektopik gebelik riski fazladır. Uygulamadan sonraki ilk menstrüasyon erken veya geç ve kanama az veya çok olabilir. İleride ilaç etkileşmeleri bölümünde yazılı indükleyici ilaçları alanlarda etkililik azalır.

Oral kombine preparatlar

Oral kombine preparatların çoğu, tablet ve bazıları draje şeklindedirler ve özel bir biçimde ambalajlanmışlardır. Bunların adları ve bileşimleri Tablo 83.2'de gösterilmiştir. Bu müstahzarlar içinde bulunan estrojen türü, etinilestradiol veya mestranol'dur. Kombinasyon tipi uygulamada ortaya çıkan **yan tesirlerin çoğundan estrojen sorumlu olduğundan** ve yan tesir insidensi doza bağımlı olduğundan 50 μg'dan fazla estrojen içeren müstahzarlar yasaklanmıştır; ayrıca estrojenin bu sınırın ötesine geçmesi kontraseptif etkinlikte ilave bir artma yapmaz. 1975'ten sonra pazarlanan müstahzarlar 50 μg'dan fazla estrojen içermezler; pek çoğu 30 μg içerir.

Oral kombine kontraseptif preparatları, içinde bulunan estrojen komponentinin miktarına göre **düşük yitilikli**

TABLO 83.2
Kombine ve yalnız-projestin (minik-hap) oral kontraseptif preparat örnekleri

Preparatın adı (Firma)	Projestin Miktarı (mg)	Projestin Adı	Estrojen Miktarı (μg)	Estrojen Adı	Ambalaj ve Farmasötik Şekil[1]
KOMBİNASYON TİPİ HAPLAR					
Monofazik haplar					
Düşük yitilikli					
Myralon (Schering)	0.15	Dezojestrel	20	etinilestradiol	21 tablet
Standart yitilikli					
Desolett (Schering Plough)	0.15	Dezojestrel	30	etinilestradiol	28 tablet
Yasmin (Bayer)	3	Drospirenon	30	etinilestradiol	21 tablet
Mültifazik haplar					
Standart yitilikli					
Logynon ED (Türkiye pazarlanmamıştır)					
6[2] Aktif tablet	0.050	devonoidjestrel	30	etinilestradiol	
5 Aktif tablet	0.075	devonoidjestrel	40	etinilestradiol	
10 Aktif tablet	0.125	devonoidjestrel	30	etinilestradiol	
7 Aktif tablet	0.050	–	–	–	28 tablet
YALNIZ-PROJESTİNLİ HAPLAR (Minik haplar)					
Cerazette (Türkiye pazarlanmamıştır)					
	0.075	Dezojestrel	–	–	28 tablet[3]
Femulen (Eskiden Türkiyede üretilirdi, artık üretilmemektedir)					
	0.050	Etinodiol diasetat	–	–	28 tablet[3]

1. 21 Tabletlik ambalaj (kutu) içinde olan ilaçlar, siklusun ilk gününden başlayarak her gün bir talet alınır. 21 günde tabletler bittikten sonra birkaç gün içinde kesilme kanaması başlar. 28 tabletlik kutu içinde olan ilaçların 21 gün alınan tabletleri ilaç içeren (aktif) tabletlerdir. Geri kalan 7 tablet ilaç içermez; bu tabletler (inaktif tabletler) alınırken kesilme kanaması başlar.
2. Siklusun ilk gününden itibaren önce bu tabletler günde 1 tablet olmak üzere alınır, sonra ara vermeden listede gösterilen diğer tabletler orada gösterilen sıraya uyularak günde birer tablet alınır. Toplam 21 aktif tablet bittikten sonra ilaç içermeyen 7 inaktif tabletin alındığı son hafta kesilme kanaması süresine denk gelir.
3. Yalnız-projestinli haplar kesintisiz (ara vermeksizin) alınır.

("low strength") ve **standart yitilikli** ("standard strength") **preparatlar** olarak iki gruba ayrılırlar. Düşük yitilikli olanlar 20 mikrogram etinil estradiol içerirler ve kardiyovasküler hastalık riski bulunan kadınlarda tercih edilirler. 50 yaşından yukarı olan kadınlarda daha uygun alternatif kontraseptif yöntemler bulunduğu için bu yaşın ötesinde kullanılmazlar. Standart yitilikli preparatlar 30 veya 35 mikrogram etkinil estradiol içeren monofazik preparatlar ya da 30-40 mikrogram etinil estradiol içeren fazik preparatlardır. Standart kullanım için uygundurlar. Fazik preparatlar, monofazik haplar aldığında kesilme kanaması olmayan ya da ara kanaması meydana gelen kadınlarda tercih edilirler.

Preparatlar içinde bulunan projestinler oldukça çeşitlidir; bunların başlıcaları şunlardır: noretindron (noretisteron), noretindron asetat, etinodiol diasetat, noretinodrel, norjestrel, levonorjestrel, jestoden (Δ^{15}– levonorjestrel) ve dezojestrel. Bunlar, 19–nortestosteron (estran) türevidirler. Norjestrel rasemik karışımdır; levonorjestrel ise etkin olan levo izomeridir ve bu nedenle gravimetrik etki gücü norjestrelinkinin iki katıdır. Bütün bu projestinlerin, jestoden, norjestrel ve levonorjestrel hariç hepsinin hafif estrojenik yan tesirleri vardır; ayrıca noretinodrel, dezojestrel ve jestoden hariç hepsi görece belirgin androjenik yan tesir gösterir. Noretinodrel pek androjenik etkinlik göstermeyen, sadece estrojenik ve projesteron–benzeri etkinlik gösteren bir projestindir. Bu ilaç ve androjenik etkinliği çok düşük daha yeni projestinler olan dezojestrel ve jestoden lipid metabolizmasını bozmaz. Levonorjestrel, jestoden ve dezojestrel'in kontraseptif etkinliğinin gravimetrik gücü diğer projestinlere göre 10–20 kez daha yüksektir. Bu nedenle kontraseptif haplarda bu üç madde sırasıyla 0.075–0.125, 0.075 ve 0.150 mg miktarında bulundukları halde, diğerleri 1–4 mg miktarında bulunur. Dezojestrel ve jestodenin venöz tromboembolizm riski diğerlerinden fazladır. Kontraseptif haplarda 0.075 mg bulunan jestoden ise en güçlü projestindir ve antiestrojenik ve minimal derecede androjenik etkinliği vardır. Drospirenon potasyum tutucu bir diüretik olan spironolakton (bkz. 48. Konu) türevidir. Vücutta su tutulmasına neden olmaz, ancak hiperkalemi yapabilme riski vardır. Oral kontraseptif olarak kullanılan projestinlerde varolan ve yukarıda belirtilen hormonal nitelikli ikincil etkiler (estrojenik, androjenik ve antiestrojenik etkiler gibi) deney hayvanlarında kullanılan yüksek dozlarda belirgindir; oral kontraseptif haplardaki dozlarda fazla belirgin olmazlar.

Etinilestradiol ile kombine desojestrel, jestoden ve drospirenon içeren preparatlar diğer bir projestin ile belirli yan tesirler gösteren (akne, başağrısı, depresyon, meme semptomları ve ara kanamalar gösteren kadınlar için düşünülebilirler (BNF 62, 2011). Ancak dezojestrel ve jestoden'in diğerlerine kıyasla venöz tromboembolizm (VTE) riski daha fazla olduğu hatırda tutulmalıdır. Drospirenon plazma potasyum düzeyi yükselmiş hastalarda kullanılmamalıdır.

Levonorjestrel gibi ikinci-kuşak projestin içeren kombine oral kontraseptif kullananlarda VTE riski bir yıllık kullanım için 100.000 kadın başına yaklaşık 15'tir. Desojestrel ve jestoden gibi üçüncü kuşak projestin içeren kombine hap kullananlarda insidens yakaşık 25'e çıkar (drospirenonla da buna benzer bir insidens saptanmıştır.). Bu artmış olan risk bile gebelikle ilgili VTE riskinin çok altındadır (BNF 61, 2011).

Preparatlar içindeki dozlar, estrojenlerin ve projestinlerin, hormon yerine koyma (HRT) tedavisinde (bkz. 82. Konu) kullanılan "fizyolojik" dozlarının üstünde kalır yani bu ilaçlar oral kontraseptif olarak **suprafizyolojik dozda** kullanılırlar.

Uygulamaya başlama: Yukarıda belirtildiği gibi oral kontraseptif uygulamasına "menstrüel" siklusun yani kanamanın genellikle ilk günü başlanması tavsiye edilir. Ancak dördüncü gününde veya daha sonra başlanırsa ilk 7 gün içinde ek önlem (bariyer yöntemi, prezervatif gibi) alınması tavsiye edilir. Eskiden siklusun 5. günü başlanılması tavsiye edilirdi ve siklusun 28 günden kısa sürmesi halinde 6. günde başlamaya bile izin verilirdi. Sonraki kanamanın hafta sonuna denk gelmesini istemiyen kadınlar, yukarıdaki koşullara uymak kaydiyle, kanamanın başlamasından sonraki ilk pazar günü başlayabilirler. Altı güne kadar müsaade edilmesinin nedeni overde ovülasyona uğrayacak folikülün normal olarak ovülasyondan 7 gün önce yani siklusun 6. gününden sonra "seçilmesi"dir. Ovülasyon siklusun 14. gününden önce olursa "seçim" daha erken olmuş olabilir ve 6. günde başlama ovülasyonu önlemeyebilir. İlk birkaç siklusta ilacın düzenli (atlanmadan) alınması alışkanlık haline gelmeyebileceğinden bu süre içinde alternatif bir yöntemle (prezervatif gibi) ilave kontrasepsiyon yapılması bu nedenle de tavsiye edilebilir.

Aborsiyondan, erken doğum ve normal doğumdan sonra hapa başlama ile veya emzirme sırasındaki uygulama ile ilgili belirli kurallar da vardır. Bu kurallar belirtilen durumlardan sonra ovülasyonun başlama zamanı ile ilişkilidir. İlk trimestredeki düşükten sonra erken ovülasyon olasılığı fazladır; bu nedenle uygulamaya düşükten sonraki 6 gün içinde başlanır. İkinci ve üçüncü trimestredeki düşükten veya erken doğumdan yaklaşık 3–4 hafta sonra başlanır.

Tam süreli doğumu izleyen 2. haftadan sonra, 3. veya 4. hafta içinde veya sonunda başlanır. Ancak doğumdan sonra sütün kesilmesi için bromokriptin veya benzeri bir ilaç kullanılıyorsa bu ilaçlar prolaktin düzeyini düşürür ve siklusu erken başlatır. Emziren annelerde, yeterli sıklıkta meme emzirmeleri koşuluyla, ovülasyon olasılığı azdır; fakat tamamen ortadan kalkmamıştır. Seyrek ve düzensiz emzirme ovülasyon ve gebe kalma şansını artırır. Bu nedenlerle doğumdan sonra seksüel temasa başlayan emzikli kadınlara iki hafta geçene kadar oral kontraseptifler yerine, daha az etkili, fakat yan tesirler yönünden daha elverişli olan alternatif bir kontrasepsiyon yöntemi uygulaması tavsiye edilebilir.

Oral kontraseptifler içindeki hormonal maddeler süt içinde az miktarda itrah edilirler ve bunun ana sütüyle beslenen bebek yönünden güvenliği kesin olarak belirlenmemiştir. Bununla beraber, emziren kadınların oral kontra-

septif kullanmasına aşağıdaki iki koşulla genellikle müsaade edilir: (i) doğumdan sonra geçmesi gereken en az iki haftalık süreye uyulmalıdır (daha erken olması postpartum tromboembolizm riskini artırır) ve (ii) süt verimi ve emzirme işlemi yeterli düzeye gelmeden ilaca başlanılmamalıdır; çünkü bundan önce oral kontraseptif alınması süt salgılanmasını azaltır.

Adolesanların **en az 6–12 ay kadar normal adet görmeden** oral kontraseptif steroidlere başlamamaları tavsiye edilir.

Kontraseptif etkinin mekanizmaları

Oral kontraseptif olarak sık kullanılan estrojen + projestin kombinasyonları, ovülasyonu inhibe ederek kontrasepsiyona neden olurlar. Bunlar ayrıca, servikal mukusun bileşimini etkilemek, endometriyumun gelişmesini engellemek ve Fallop borularının motilite ve salgısını bozmak suretiyle de etki yaparlar. Minik hap alanlarda ovülasyon, düzenli ve kesin bir şekilde inhibe edilmez; ovülasyonun, olguların yaklaşık yarısında inhibe edildiği bulunuştur. Fakat ovülasyonu her zaman inhibe etmeseler bile bu hapların aşağıda belirtilen diğer olaylar üzerindeki etkilerinden ileri gelen kontraseptif etkinliği vardır. Depo medroksiprojesteron injeksiyonu ile yapılan uygulama ovülasyonu inhibe eder ve ayrıca endometriyumda belirgin atrofi oluşturur.

Ovülasyonun inhibisyonu: Bu olaydan sorumlu olan esas komponent estrojendir. Projestinler, estrojenin inhibitör etkinliğini artırırlar. Ovülasyonun inhibisyonu, bu ilaçların hipotalamus ve hipofiz üzerindeki inhibitör etkilerine bağlıdır. Estrojen ve projestinler, hipotalamustan gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanmasını önler. Kombinasyon tipi hap alanlarda siklus sırasında plazma LH, FSH, estradiol ve projesteron düzeyleri, ilaç almayanlardakilere göre düşük düzeyde kalır ve belirgin bir flüktüasyon yapmadan düz bir çizgi gibi seyreder. Folikül olgunlaşması durmuştur. Kombinasyon tipi ilaç alanlarda ovülasyon olmadığı çeşitli testlerle gösterilebilir. Bunlara Kitabın 6. Baskı, 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2712).

Serviksin mukus salgısı üzerine etki: Siklusun foliküler dönemini oluşturan ilk yarısında, kombinasyon verilmesi durumunda preparat içindeki projestin estrojenin serviks mukus salgısını artırıcı etkisini inhibe eder. İlaç almayan kadınlarda siklusun ikinci yarısında mukusta görülen durum (bkz. 82. Konu), ilaç alanlarda siklusun başından itibaren ortaya çıkar; az miktarda ve koyu mukus salgılanır. Bu mukus spermatozoidlerin, içinden geçmesine (penetrasyona) ve onların kapasitasyonuna olanak vermez.

Endometriyum üzerine etki: Kombinasyon tipi preparatları alanlarda **projestin,** estrojenin endometriyum üzerindeki proliferasyon yapıcı etkisini az veya çok inhibe ettiğinden, endometriyumda önemsiz derecede proliferasyon olur, salgı bezleri yeterli derecede gelişemezler, **endometriyum atrofik kalır;** stroma kalınlaşamaz ve damarlar çoğalamaz. Stromada psödodesidual reaksiyon olur. Ayrıca, bu yetersiz proliferasyondan sonra bir salgılama dönemi (luteal dönem) oluşmaz. Endometriyum bu belirtilen durumuyla, **ovülasyon olsa bile,** nidasyona elverişli değildir.

Fallop boruları üzerine etki: Projestinler Fallop borularının motilitesini azaltırlar. Spermatozoidlerin ovuma ulaştırılmasında, ovumun döllenmesinde ve döllenen ovumun uterusa inmesinde bu boruların hareketi önemli olduğundan, motilitenin bozulması döllenme ve/veya nidasyonun engellenmesine neden olabilir. Minik–hap uygulamasında servikal mukus üzerindeki etki yanında, bu etkinin de kontrasepsiyondan sorumlu olması olasıdır.

Jenital organlar üzerindeki diğer etkiler

Kombinasyon tipi, normofazik tip ve ardışık tipteki uygulamalar **overlerde** inaktivasyona neden olurlar. Overler ufalır, folikül gelişmesi en düşük düzeyde kalır. Bazal estrojen salgısı normal kadınlarda olduğundan daha azdır ve siklik yükselmeler olmaz; siklusun ikinci yarısında projesteron salgısı artmaz. Kombinasyon tipi uygulama, over kanserine karşı koruyucu etkinlik gösterir. Primer dismenore varsa, bunu düzeltir. Uterustan kan kaybını azaltmaları nedeniyle,demir eksikliğini düzeltirler ve demir eksikliği anemisi insidensini azaltırlar.

Kombinasyon tipi uygulama **vajina** epitel hücrelerinin gelişmesini (keratinizasyonunu) inhibe eder; mukoza atrofik ve kuru kalır. Vajina epitelinin gelişmesinin inhibisyonu, postmenopozal dönemde olduğu gibi, bakteri ve mantarlara bağlı vajinit oluşması şansını artırır, böyle bir infeksiyon (hap vajiniti) oluştuğunda tedavisi zorlaşır.

Oral kontraseptifler içlerindeki estrojen ve projestin nedeniyle **memelerde** büyüme yaparlar. Ancak selim meme tümörü (fibroadenom ve fibrokistik hastalık gibi) insidensini azaltırlar; bu etki projestin komponentine bağlıdır. Uzun süren uygulama sonucu **servikste** hiperplazi ve polip oluşması gözlemlenebilir.

Yan tesirler ve özel durumlar

Kombinasyon tipi uygulamada, iki hormonal ilacın suprafizyolojik dozda ve uzun süre kullanılması nedeniyle, çeşitli türde birçok yan tesir ortaya çıkar. Sadece projestin ile yapılan uygulamada yan tesirler projesteron–benzeri etki yanında oral sentetik projestinlerin androjenik (antiestrojenik) etkisi ile de ilgilidir. Oral kontraseptiflerin yan tesirlerinin çoğu, ciddi bir sorun oluşturmaz; ancak kardiyovasküler sistemle ilgili olanlar (estrojenlere bağlı tromboembolik olaylar ve hipertansiyon ile sentetik projestinlere bağlı ateroskleroz hızlanması) ve kanserojen etki potansiyelleri ciddi sonuçlar doğurabilir. **Genel bir değerlendirme yapıldığında,** aşağıda belirtilen çok sayıda ve bazıları ciddi sayılan yan tesirlere karşın, oral kontraseptiflerin neden olduğu morbidite ve mortalite, doğal gebelik + doğum eylemi + doğum-sonu dönemin neden olduklarından, sigara içen kadın grubu hariç daha azdır (Tablo 83.3).

1. Bulantı: En sık görülen yan tesirdir. Genellikle uygulamanın ilk birkaç ayı sırasında ortaya çıkar; daha sonraki aylarda azalır veya kaybolur. Kullananların %

TABLO 83.3
Kısır-olmayan kadınlarda 100.000 kadın başına doğuma bağlı ve oral kontraseptif kullanmaya bağlı ölüm kestirimi (Ory, 1993'ten yararlanılarak hazırlanmıştır)

Yaş	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44
1. Doğuma bağlı (Kontraseptif kullanmayanlar)	7.4	9.1	14.8	25.7	28.2
2. Oral kontraseptif kullanmaya bağlı					
a) Sigara içmeyenler	0.5	0.9	1.9	13.8	31.6
b) Sigara içenler	3.4	6.6	13.5	51.1	117.2

5–20'sinde oluştuğu bildirilmiştir. Estojene bağlı bir yan tesirdir. Hap sabahleyin ve özellikle aç karna alınırsa bulantı daha sık olur.

2. Ara kanaması: Bütün uygulama tiplerinde görülen ve kombine hap kullananlarda daha **ilaç verilişi devam ederken,** minik hap ve benzeri uygulamalarda ise **menstrüel kanamalar dışında** ortaya çıkan kanama tipidir. Şiddeti, külotta hafif bir leke yapacak dereceden gerçek bir menstrüel kanamadakine kadar değişkenlik gösterir. Minik hap alanlarda, kombine hap alanlara göre daha sık olur. Medroksiprojesteron ile ve diğer projesteron türevi projestin içeren kombinasyonlarla da daha sık görülür. Estrojen dozunun azlığı veya projestin dozunun fazlalığı genellikle **siklusun başında veya ortasında ortaya çıkan ara kanamasına** yol açar. Kombine hap alanlarda genellikle bu çeşit ara kanaması görülür ve çoğu zaman düşük doz (30 μg gibi) estrojen içeren hap kullananlarda görülür. Bu durumda, egemenliği artan projestin ile kısmen stimüle edilen endometriyum ince ve frajildir; kolayca parçalanarak kanamaya neden olur. Bu tür ara kanamasının önlenmesi için yapılacak tavsiye, 1 veya 2 siklus boyunca estrojen düzeyi 50 μg olan başka bir müstahzara geçmek veya kullanılan müstahzarı değiştirmeden hap alındığı süre boyunca hergün konjüge estrojen karışımı (0.625 mg) şeklinde veya etinilestradiol (10–20 μg) şeklinde ilave estrojen almaktır. Bu tür ara kanaması, oral kontraseptif almaya başlandıktan sonra birkaç ay boyunca gözlenen "erken" ara kanamasından ayırt edilmelidir. Son durum, kontraseptif ilacın yanlış kullanılmasına, dozun atlanmasına, etkinliği azaltıcı yönde etkileşen başka bir ilacın birlikte kullanılmasına veya ilk aylarda sorun teşkil edebilen bulantı ve kusma nedeniyle ilacın az absorbe edilmesine bağlı olabilir. Bunlar düzeltildikten sonra ilacı değiştirmeden, sözkonusu erken kanamalar azalır veya ortadan kalkar. Kontraseptif ilaca bağlı diğer bir ara kanaması şekli, **siklusun sonuna doğru, geç** ortaya çıkanıdır ve estrojen/projestin dengesinin estrojen lehine artmış olduğu müstahzarlar alındığında görülür; bu durumda "menstrüel" kanamanın fazlalığından da şikayet edilebilir. Günümüzde sık kullanılan düşük estrojenli müstahzarlarla bu tür ara kanaması per görülmez.

3. "Amenore": Kombine hap alanlarda ilacın kesilmesini izleyen kanama, estrojenik ilacın göreli azlığına bağlı olarak azalabilir ve hiç meydana gelmeyebilir. Amenore, gebelik şüphesi yarattığı için sorun oluşturur ve gebelik testi yapılarak gebeliğin dışlanmasını gerektirir. Amenore genellikle erken ara kanamalarına eşlik eder ve aynı şekilde önlenir. Bu durum estrojen dozu daha yüksek bir müstahzara geçerek düzeltilebilir.

4. Memelerde dolgunluk ve duyarlık: Genellikle estrojen komponentine bağlı olduğu kabul edilen bir yan tesirdir.

5. Laktasyonun inhibisyonu: Doğumdan sonra hemen oral kontraseptif uygulaması yapılan kadınlarda laktasyon genellikle önlenilir. Laktasyon başladıktan sonra alınırlarsa, oral kontraseptifler süt salgısını kesmeyebilirler; fakat süt miktarını azaltırlar. Bu inhibitör etki esas olarak, prolaktinin meme bezlerinde laktojenik reseptörler üzerindeki etkisinin estrojen tarafından inhibe edilmesine bağlıdır; projestinler estrojenlerin bu etkisini artırırlar. Ancak tek başına projestin içeren haplar süt verimini azaltmadıklarından emziren kadınlarda oral kontraseptif olarak minik hap tavsiye edilir.

6. İştah artması ve şişmanlama: Oral kontraseptif (özellikle kombinasyon tipi) ilaç alanlarda, esas olarak iştah artması ve kısmen de su ve tuz tutulması sonucu, vücut ağırlığı genellikle artar. İştah artmasından projestin komponenti ve su ve tuz tutulmasından estrojen sorumludur.

7. Psişik etkiler ve libidoya etkisi: Oral kontraseptif ilaç verilen hastalarda huzursuzluk, sinirlilik, irritabilite, depresyon ve halsizlik gibi psişik belirtiler oluştuğu bildirilmişse de bunun hangi ölçüde ilaca ve hangi ölçüde ilacı kullanmayı gerektiren koşullara bağlı olduğu kesinlikle belli değildir. İlaca başlamadan önce premenstrüel gerginlik şikayeti bulunan kadınlarda psişik şikayetler fazla olmaktadır. Depresyon ve halsizlik olasılıkla projestine bağlı olarak gelişir.

Libidoya etkisine ilişkin veriler arasında bir birlik yoktur. Bazı incelemelerde oral kontraseptif kullanmanın, libidoyu, genellikle azalttığı bulunmuştur. Ovülasyonun olduğu günde ve onun dolayında kadının inisiyatifi ile başlatılan seksüel aktivite normal olarak artar ve oral kontraseptifler ovülasyonla birlikte, kadının seksüel davranışındaki bu değişmeyi de inhibe ederler. Diğer bazı incelemelerde ise bu ilaçların libidoyu, koitus sıklığını ve orgazm yeteneğini artırdığı bulunmuştur. Plasebo kontrollu bazı incelemelerde ise plasebo ile ilaç arasında libido değişikliği yönünden belirgin bir fark bulunmamıştır.

8. Hipertansiyon: Kombinasyon tipi haplar, bazı kadınlarda (kullananların yaklaşık % 5'inde), zamanla kalp

debisinde artma yaparlar ve hipertansiyona neden olurlar. Bazen hipertansiyon şiddetli derecede olabilir. Beş yıldır oral kontraseptif kullanan kadınlarda hipertansiyon oluşması insidensinin 2.5 kez arttığı görülmüştür. Oral kontraseptiflere bağlı olarak gelişen hipertansiyon ilaç kesildikten 1–6 ay sonra ortadan kalkar. Bu ilaçları kullanan kadınların uygulamaya başladıktan 3 ay sonra ve daha sonra, 6–12 ayda bir kan basınçları kontrol edilmelidir. Hipertansiyon oluştuğunda ilaç kesilmeli ve başka bir kontrasepsiyon yöntemine geçilmelidir.

Kan basıncı yükselmesinden, ilk zamanlar estrojen komponeti sorumlu tutulmuştur; daha sonra projestin komponetinin de doza bağımlı bir şekilde hipertansiyon oluşmasına katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Estrojenlerin su ve tuz tutulması, anjiotensinojen ve bazen de renin sentezini artırması hipertansiyon oluşmasında rol oynayabilir.

9. Venöz tromboembolizm (VTE): Yüksek dozda estrojen veya estrojen dozu yüksek oral kontraseptif kombinasyonu alanlarda, bazı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin ve kandaki düzeyinin arttığı,trombositlerin agregasyon yeteneğinin fazlalaştığı, plazmanın fibrinolitik etkinliğinin azaldığı, kan pıhtılaşmasının hızlandığı,damar endotelinde proliferasyon geliştiği ve venöz kan akım hızının azaldığı bulunmuştur. Oral kontraseptifler, özellikle bacaklardaki derin ven trombozu insidensini fazla artırırlar; ancak mutlak insidens, bir yıllık kullanımda 100.000 kadın başına 80 dolayındadır.

Venöz tromboembolizm riskinin preparat içindeki estrojen miktarına bağımlı bir şekilde arttığı saptanmıştır. Bu nedenle Türkiye'de, kombinasyon tipi preparatlardan estrojen miktarı 50 μg'dan yukarı olanlarına ruhsat verilmemektedir. Halen kullanılan düşük estrojenli (düşük yitilikli) kombinasyonları kullanlarda, VTE riski tamamiyle ortadan kalkmış değildir, minimuma indirilmiştir. Son verilere göre projestin olarak dezojestrel ve jestoden içeren hapların VTE riski diğerlerine göre yaklaşık 2 kez fazladır; bunlar VTE için risk faktörü taşıyan kadınlarda kullanılmamalıdır (bkz. 10. Baskı, s.1349). Bunların myokard infarktusu riski ise diğerlerinden daha düşük bulunmuştur.

VTE riski, birinci derecedeki akrabalarında 45 yaşından önce tromboembolizm öyküsü olanlarda, 35 yaş üstündeki kadınlarda, hiperkoagülabilite riski yaratan pıhtılaşma bozukluklarında (faktör V Leiden ve antifosfolipid antikorlar [lupus antikoagülanı dahil] taşıyıcıları gibi), aşırı şişmanlarda (vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 veya üstünde), tekerlekli koltuk kullananlar gibi uzun süre hareketsiz kalanlarda (kadın, yatalak ya da ayakları alçılı ise kullanılmaz) ve variköz venleri olanlarda veya yüzeyel tromboflebit öyküsü olanlarda da **artar.** Bu risk faktörlerinden biri bulunan kadınlarda dikkatli kullanılmalılar, iki ya da daha fazla risk faktörü olanlarda veya 50 yaş üstündeki kadınlarda kullanılmamalıdırlar. VKİ, 35 kg/m^2'nin üstündeyse bu ilaçlar kontrindikedir. VTE riskinin arttığı kadınlarda desojestrel veya jestoden içeren kontraseptif preparatlar kullanılmamalıdır. Kombine oral kontraseptif almakta olan kadınlarda **uzun süre hareketsizlik gerektiren yolculuklar** (5 saatten fazla), derin ven tromboembolizmi riskini artırır. Yolculuk esnasında hareket edilmesi riski azaltır. Elastik uzun çorap giyilmesi olasılıkla yararlı olabilir.

Kombine hap kullananlarda ortaya çıkan diğer damar bozukluklarında, sadece estrojenler ve onların yol açtığı trombotik olaylar ve embolilerin değil, fakat sentetik **projestin komponentinin** arterlerde neden olduğu ateroskleratik değişikliklerin de rol oynaması olasıdır. Bu nedenle, hap içinde sadece estrojen komponentinin değil, fakat projestin komponentinin de mümkün olan en düşük düzeyde olması üzerinde son zamanlarda önemle durulmaktadır; mültifazik hapların geliştirilmesinin ana nedenlerinden biri projestinden duyulan bu kaygıdır. Ancak myokard infaktusu dahil oral kontraseptif kullananlarda, venöz ve arteriyel kardiyovasküler hastalık insidensinin artmasında esas olarak aterosklerozun değil, **trombozun rol oynadığı** görülmüştür. Arteriyel hastalık gelişmesi için risk faktörleri şunlardır (BNFG 41, 2011):

- birinci derece akrabalarda 45 yaşın altında arteriyel hastalık geliştiğine dair aile öyküsü (lipid profili aterojenik nitelikte olanlarda hormonal kontraseptif kullanılmaz),
- hipertansiyon (sistolik veya diyastolik kan basıncı 160 veya 90 mm Hg'nin üstünde olanlar, diyabet, sigara içme, yaşın 45'i geçmiş olması, obezite, ora (aura)'sız migren (bkz, s. 1199).

Bu risk faktörlerinden herhangi birinin bulunduğu kadınlarda ihtiyatlı kullanılmalı, ikisi veya daha fazlası varsa hiç kullanılmamalıdırlar.

Aterojenik lipid profili olanlarda veya komplikasyon yapmış diyabeti olanlarda ya da kan basıncı 160/95 mm Hg'nin üstünde olanlarda ya da 50 yaşını geçmiş ya da başka uygun bir kontraseptif alternatifi olmayan, vücut kütle indeksi 35 kg/m^2 veya daha fazla olan kadınlarda ve belirli nitelikte migreni olanlarda kullanılmamalıdır. Fizyolojik düzeyde, estrojen hormonu ateroskleroz gelişmesini baskılar; farmakolojik dozda ise hızlandırır. Bu nedenle HRT veya oral kontraseptif şeklinde sürekli estrojen verilenlerde tıkanmaya yol açan arter hastalığı riski artar.

1977'de yapılan "Oxford Family Planning Association Contraceptive Study" adlı epidemiyolojik incelemede kardiyovasküler hastalıktan ölüm riskinin kombine hap kullananlarda 4.7 kez arttığı bulunduğu halde, çok daha sonra yapılan ve yeni formülasyonlu hapları kullananları kapsayan "Nurses' Health Study" adlı A.B.D. klinik denemesinde söz konusu riskin hap kullananlarda artmadığı bulunmuştur (göreli risk 0.8).

Sigara içme, oral kontraseptiflerin arter hastalığı yapma riskini artırır (bkz. 10. Baskı, s.1349). **Otuzbeş yaşından yukarı kadınlarda** sözkonusu hastalıkların riskini daha fazla artırdıkları için, oral kontraseptiflerin kullanılmaması gerektiği eski incelemelere dayanılarak tavsiye edilmiştir. Ancak son incelemelerin ışığında herhangi bir risk faktörü bulunmayan kadınların 50 yaşına kadar kombine

tip oral kontraseptif kullanabilecekleri bildirilmektedir. Kardiyovasküler sistemle ilgili önceden varolan bir hastalığı olan veya sigara içen kadınlarda ise 35 yaştan sonra kombine hapların kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Günde 40 veya daha fazla sigara içenlerde erken yaşta da oral kontraseptif kullanılmamalıdır.

Gebe olmayan, kontraseptif hap almayan sağlıklı kadınlarda venöz tromboembolizm insidensi yılda 100.000 kadın başına ortalama yaklaşık 5 olgudur. Kombine hap kullananlarda insidens yaklaşık 15'e çıkar. Ancak dezojestrel ve jestoden gibi üçüncü kuşak projestinleri içeren kombine hapları alanlarda insidens daha yüksektir (yaklaşık 25). Tromboembolizm olaylarının sıklığı, bu hapları kullanmayan kadınlardaki olay insidensi ile değil de **gebe olan ve doğum yapan kadınlarda oluşan tromboembolizm insidensi** ile karşılaştırılırsa elde edilen sonuç farklı olur. Şöyle ki, oral kontraseptif kullanmaya bağlı tromboembolizm insidensi, gebe kalan ve doğum yapan kadınlarda saptanan toplam doğal tromboembolizm insidensinden daha düşüktür. Gebelikle ilişkili bulunan venöz tromboembolizm riski 100.000 gebelik için yaklaşık 60 olgudur (BNF 61, 2011).

Tromboembolik komplikasyonlar özellikle uygulamanın ilk aylarında oluştuğundan, oral kontraseptif ilaçların sık olarak alınıp bırakılması bu komplikasyonla ilgili riski artırır. **Yalnız-projestinli yapılan** kontraseptif uygulamalarında tromboembolizm riski artmamaktadır.

Cerrahi girişimlerden önce kombine oral kontraseptif alınmakta olması girişimden sonra venöz tromboembolizm insidensini artırır. Bu nedenle büyük elektif ameliyat yapılacak hastada ve alt ekstremitede ameliyat yapılacak bütün hastalarda ilacın 4-6 hafta önceden kesilmesi tavsiye edilir. Ancak derin ven trombozu için bir risk faktörü bulunmayan genç kadınlarda oral kontraseptife bağlı risk artması belirgin değildir; bu tavsiyeye uyulmayabilir. Riskli hastalarda uygulamaya devam edilmişse ya da acil ameliyatlarda uygulama önceden kesilememişse fraksiyonlanmamış veya düşükteki ağırlıklı heparinle ve dereceli kompresyon çorabı ile tromboprofilaksi tavsiye edilir. Diş çekme gibi ufak girişimlerden önce kombine tip ilacı kesmeye gerek yoktur. Ağızdan veya diğer yollardan yalnız-projestinli tipi uygulama yapılanlarda da ameliyat nedeniyle ilacın preparatlarla kesilmesine gerek yoktur.

İlacın kesilmesi yoluna gidilmişse ameliyattan sonra, hastanın yürümeye başlamasının ardından en az 2 hafta geçmesi koşuluyla, ilk menstrüel kanamanın ardından, hapa başlanabilir.

10. Diğer hematolojik etkileri: Oral kontraseptiflerin kanın şekilli elemanları üzerinde belirgin etkileri yoktur. Bazı kadınlarda folik asid eksikliği anemisi yaptıkları ve bunun,barsaklarda besin içinde poliglutamik folat şeklinde bulunan folik asidin monoglutamik folat'a dönüşmesinin inhibisyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir.

Plazmada aşağıdaki protein fraksiyonlarının konsantrasyonu oral kontraseptif alanlarda artar: (i) α ve β– globülinler (transkortin, TBG, SHBG gibi hormon bağlayan globülinler). (ii) Serulopolazmin (bakır bağlayan globülin). (iii) Fibrinojen ve anjiotensinojen (diğer adıyla renin substratı). Bu etkiler sonucu kanda, bağlı ve dolayısıyla total tiroksin, estrojen ve testosteron düzeyi ile PBİ değeri yükselir, fakat adı geçen hormonların serbest fraksiyonlarının düzeyi değişmez. (iv) Pıhtılaşma faktörlerinin hepatik sentezini ve plazma düzeyini artırırlar (bkz. 82. Konu).

Bütün bu etkiler, kontraseptiflerin estrojen komponentine bağlıdır ve estrojenin karaciğer hücrelerinde proteinlerin sentezini artırması ile ilgilidir.

11. Lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerine etkileri: Oral kontraseptifler plazma trigliserid düzeyini ortalama %50'ye varan bir oranda yükseltirler; total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (DDL) kolesterolu düzeyinde daha az bir artma yapabilirler; yeni projestin ilaçlarla artma belirgin değildir. DDL üzerinde estrojenlerin ve projestinlerin etkileri ters yöndedir. Estrojen ve projestin komponentlerinin lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerindeki etkilerine 82. Konuda değinilmiştir.

12. Kolestatik sarılık, safra taşı ve diğer safra yolu hastalıklarının oluşması: Estrojenler ve 19–nortestosteron türevi projestinler nedeniyle, oral kontraseptifler karaciğerin itrah fonksiyonunu yavaşlatabilirler ve kolestatik sarılık oluşturabilirler. Gebeliği sırasında ikter veya kaşıntı oluşan kadınlarda veya önceden karaciğer bozukluğu olan kadınlarda bu durum daha sık görülür.

Estrojenler safra içinde kolesterolun doygunluk derecesini artırırlar; safrada kolik asid/kenodezoksikolik asid oranını yükseltirler. Bu nedenle safra taşı oluşması eğilimini artırırlar; kolesistit ve kolanjiti şiddetlendirebilirler. Bir incelemede, uzun süre oral kontraseptif kullanan denek grubunda safra taşı insidensi, kullanmayanlara oranla iki kez daha fazla bulunmuştur. Başka bir inceleme, kontraseptif kullanmanın ilk yıllarda sözkonusu hastalıkların insidensini artırdığını, fakat 6 yıl veya daha uzun süredir kullananlarda insidensin kontrol gruptakinden yüksek olmadığını göstermiştir.

13. Kanser veya diğer tür tümör oluşması: Bu yan tesir esas olarak estrojenlerin kanserojen etkisine bağlıdır. Bu konuya 82. Konuda değinilmiştir.

Uzun süre kombine oral kontraseptif kullanılmasının meme kanseri ve uterus serviksi kanseri riskini düşük derecede de olsa artırır. Bu ilaçların toplam kanserojen etkisini değerlendirirken artmış olan iki tür kanser riski, bu ilaçların over ve endometriyum kanseri riskini azaltmasına karşı tartılmalıdır. Kadının oral kontraseptif kullandığı yaşın artması meme kanseri riskini artırır. Serviks kanseri riskinin artması 5 yıldan fazla kullanımdan sonra ortaya çıkar. İlaç kesildikten sonra kanser riski azalır ve kesilmeden 10 yıl sonra kaybolur. Kombine haplar karaciğerde selim tümör oluşmasına neden olabilirler.

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda hipofiz mikroadenomu (prolaktinoma) insidensinin arttığı bildirilmiştir; fakat bu artmanın istatistiksel bakımdan önemli bir derecede olduğu gösterilmemiştir. Malign melanoma riskini artırdıkları, azalttıkları veya etkilemedikleri bildirilmiştir.

14. Teratojenik etki: Estrojenlerin ve projestinlerin teratojenik etki potansiyellerinin olduğu ilgili bölümlerde belirtilmiştir (bkz. 86. Konu). Gebeliğin erken döneminde oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlardan doğan bebeklerde, özellikle erkek olanlarda, konjenital anomali oranında kontrol grubuna göre artma bulunmuştur. Bu nedenle **gebe kalındığı anlaşılınca ilacın kesilmesi** tavsiye edilir. Öte yandan son zamanlarda yapılan büyük bir kohort incelemesinde gebeliğin ilk aylarında estrojen veya projestin alan kadınlardan doğan bebeklerde, sigara içenler hariç, malformasyon insidensinde anlamlı bir artma bulunmamıştır. Gebeliği sırasında oral kontraseptif almış olan kadınların sigara içen grubunda ise konjenital malformasyon riski üç kez artmıştır.

15. Uygulamaya son verdikten sonra amenore ve anovülatuvar siklus oluşması (fertilitenin geri dönmesinde gecikme): Ovülasyon inhibitörü kombine haplarla uzun süre kontrasepsiyon uygulayan kadınlarda, bu ilaçların kesilmesinden sonra menstrüel kanamanın başlaması genellikle 2–3 ay kadar gecikir. Gecikme, özel durumlar dışında nadiren 6–12 ay gibi uzun bir süre olabilir. Gecikmenin uzun olması özellikle 4 durumda görülür: (i) ilaç kullanmadan önce menstrüasyonu düzenli olmayan kadınlarda, (ii) erken yaşta yani yeni adet görmeye başlayıp siklusları henüz düzenli duruma gelmeden önce oral kontraseptif almaya başlayan genç kızlarda, (iii) ufak yapılı kimselerde, (iv) hiç doğum yapmamış ve 30 yaşını geçmiş kadınlarda. Oral kontraseptif ilaç kullanma süresinin uzunluğu ile orantılı bir şekilde doğurganlığın (fertilizasyonun) geri dönme süresi uzar; bir incelemede oral kontraseptif almayı kestikten 48 ay sonra bebek sabibi olamayanların oranı % 18 bulunmuştur. Diğer tür (hormonal-olmayan) kontraseptif (prezervatif veya diyafragma) ile koruma yapan aynı yaştaki kontrol grubunda bu oran % 11.5 olmuştur. Ancak kısırlık sürekli olmamıştır ve iki grup arasındaki fark 72 ay sonra kaybolmuştur. Eğer ilaç kesildikten kısa bir süre sonra gebe kalmak isteniyorsa ovülasyonu başlatma için klomifen kürü uygulanır.

16. Cilt üzerine etki: Ciltte (özellikle yüzde) pigmentasyonu artırırlar, böylece gebelikteki kloazma'ya benzer bir durum oluştururlar. Işığa duyarlığı artırırlar; güneşe maruz kalanların daha çabuk esmerleşmesine neden olurlar. Estrojenlerin ciltteki yağ bezlerinin ağzını daraltmaları ve androjenik etkili projestinlerin sebum oluşumunu artırmaları, akneye neden olur (öte yandan estrojenlerin sebum sentezi üzerinde inhibitör etkileri vardır). Androjenik etkili projestin içerenler, akne yanında, hirsutizme, saç dökülmesine ve ciltte yağlanmaya neden olabilirler.

17. Başağrısı: Kullananların % 3–4'ünde ve özellikle uygulamanın ilk ayları sırasında görülür. Genellikle hafif derecededir. Migren şeklinde başağrısı olanlarda oral kontraseptif uygulaması, migreni çoğu kez şiddetlendirir; daha önceden migreni olmayanlarda bu hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilir. Ayrıca migren ile birlikte serebrovasküler hastalık gelişmesi olasılığının arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle tipik fokal orası (aura) olan migrenlilerde, tedaviye karşın 72 saatten daha uzun ve şiddetli nöbetlerin düzenli olarak meydana geldiği migrenlilerde ve ergo alkaloidi ile tedavi edilen migrenlilerde kontrindikedirler. Fokal ora (aura)'sı olmayan ya da tedavi için 5-HT_1 agonisti ilaç gerektiren migrenlilerde ihtiyatlı kullanılmalıdırlar. Migren eğiliminin artırılması estrojen komponentine bağlıdır. Başağrısının, tromboembolik inmenin ön belirtisi olabileceği de gözardı edilmemelidir.

18. Görme bozukluğu: Kombine oral kontraseptifler bulantı, kusma, karın krampları, karaciğer bozuklukları, memelerde duyarlılık, büyüme, salgılama, vajinal akıntı, görme bozuklukları ve bacak krampları gibi bozukluklara da neden olabilirler. Nadiren optik nörit ve retina trombozuna neden oldukları da bildirilmiştir.

Kombine hormonal kontraseptif kullanılması sırasında sorun yaratan veya sorun yaratma potansiyeli olan özel durumlar

Bu durumlar: (i) İlaç atlama (zamanında ilaç almayı unutma gibi), (ii) Kontraseptif yamanın yapıştırıldığı yerden ayrılması ve gecikmiş uygulama (iii) Vajinal halkanın atılması, çıkarılması, kırılması veya gecikmiş olarak uygulanması, (iv) Kullanım sırasında oral hapların emilimini azaltan ishal ve kusma gibi gastrointestinal bozuklukların ortaya çıkması, (v) Kombine oral kontraseptif, yama veya vajinal halka uygulananlarda seyahat nedeniyle hareketsizlik (venöz tromboembolizm riskini artırır), (vi) İlaç meabolize eden enzimleri indükliyen veya barsaktan oral kontraseptiflerin emilimini bozan antibakteriyel ilaçlarla etkileşme, ve (vii) İlaç kullanımının acilen kesilmesi gibi başlıklar altında toplanırlar. Bunlara ayrıntılı olarak Kayaalp (2011)'de açıklanmıştır. Bu kaynağa başvurulması tavsiye edilir.

ORAL KONTRASEPTİF KULLANMANIN GEBELİK ÖNLEME DIŞINDAKİ YARARLI ETKİLERİ

Oral kontraseptif kullanma, bazı hastalıkların oluşmasını ve gelişmesini önlemesi veya var olan bazı hastalıkları tedavi etmesi nedeniyle sağlık üzerinde yararlı etkiler de yapabilir. Bunların bir kısmına daha önce değinilmiş ve **aşağıda toplu olarak belirtilmişlerdir :** (i) Projestinlerin endometriyum üzerindeki antiestrojenik etkileri nedeniyle kontraseptif haplar menstrüel kan kaybını azaltırlar ve demir eksikliği anemisi insidensini düşürürler. Menstrüasyonu daha düzenli duruma getirebilirler. menoraji insidensinde de düşme yaparlar. (ii) Fibrokistik meme hastalığı, meme fibroadenomu ve diğer selim meme hastalıkları, endometriyum kanseri ve over kanseri, fonksiyonel over kisti riskini ve endometriyoza bağlı riskleri azaltırlar; bunlara karşı koruyucu etki yaparlar. Endometrioz belirtilerini düzeltebilirler. (iii) Ovülasyonun devamlı inhibisyonu nedeniyle veya myometriuma olan etkileriyle dismenore ve premenstrüel sendromun şiddetini ve insidensini azaltırlar. Eskiden sanılanın tersine, uterus leyomyomu insidensini azaltırlar. (iv) Pelvik inflamatuvar hastalık (salpinjit) olma

olasılığını (gonore ve Klamidya ile infekte olsalar bile) yarı yarıya düşürdükleri bulunmuştur. Ancak klamidyal servisit bu ilaçları alanlarda daha sık görülür. (v) Estrojen komponenti nedeniyle kemiklerden kalsiyum kaybını önlediklerinden kemiklerin densitesini (yoğunluğunu) artırırlar. Densite artması menopozdan sonra kaybolmaz ve premenopozal dönemde bir süre oral kontraseptif alınmış olması postmenopozal dönemde osteoporoz gelişmesini önleyebilir. Uzun süre medroksiprojesteron asetat uygulanması ise osteoporozu hızlandırabilir. (vi) Kombine haplar (fakat minik hap değil) ektopik gebelik insidensini düşürür. (vii) Polikistik over hastalığı olan kadınlarda hirsutizm ve akneyi düzeltirler. (viii) Oral kontraseptiflerin romatoid artrit insidensi azalttıkları ileri sürülmüştür.

Kontrasepsiyon dışında kullanılışları: Kombine oral kontraseptif preparatlar dismenore, disfonksiyonel kanama, menstrüasyon düzensizliği, endometriyoz, premenstrüel sendrom gibi hastalık hallerinde de kullanılırlar.

KONTRİNDİKASYONLARI

Aşagıdaki durumlarda kombine tip oral kontraseptif kullanılması kontrindikedir.

A. Mutlak kontrindikasyonlar : (i) Tromboembolik hastalıklar ve öyküsü (serebrovasküler hastalık ve tromboflebit gibi), (ii) Koroner kalp hastalığı, (iii) Konjestif kalp yetmezliği, (iv) Estrojene bağımlı neoplazmalar (meme ve endometrium kanseri gibi) ve hipofiz adenomu, (vi) Aktif karaciğer hastalığı, (viii) Tanı konulmamış vajinal kanama. (ix) Gebelik veya kuşkusu, (x) Aşırı şişmanlık ve (xi) Belirgin hipertansiyon (sistolik 160 ve diyastolik 100 mm Hg'nin üstünde)

B. Kesin göreli kontrindikasyonlar : (i) Migren ve şiddetli başağrıları, (ii) Diabetes mellitus, (iii) Safra kesesi hastalığı, (iv) 40 yaşından yukarı olma ve kardiyovasküler hastalık için diğer bir risk faktörü bulunması, (v) 35 yaşından yukarı olma ve fazla sigara içme öyküsü (günde 40 sigara mutlak kontrindikasyondur), (ancak düşük estrojen içeren kombine hapların menopoz sırasında bile kullanılmasını tavsiye eden kaynaklar vardır), (vi) İmmobilizasyon (alçıya alınma gibi) veya bacak yara ve zedelenmeleri, (vii) Elektif cerrahi girişim, (viii) Hafif hipertansiyon (kan basıncı sistolik 140 ve diyastolik 90 mm Hg'nin üstünde), (ix) Hiperlipidemi, (x) Hemoglobin S–S veya hemoglobin S–C hastalığı (orak hücre hastalığı).

C. Kesin olmayan göreli kontrindikasyonlar : (i) Mutlak ve kesin kontrindikasyonlarla ilgili soygeçmiş, (ii) Daha önce geçirilmiş kolestatik hastalık veya kısa bir süre önce karaciğer hastalığı geçirme, (iii) Laktasyon, (iv) Psikiyatrik hastalıklar, (v) Varisler, (vi) Astma, (vii) Konvülsif hastalıklar.

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Oral kontraseptifler içerdikleri estrojen nedeniyle kanın pıhtılaşma eğilimini artırdıklarından, oral antikoagülanlara duyarlığı azaltırlar ve onların dozlarının artırılması gerektirebilirler.

Rifampisin ve rifabutin gibi antimikrobik ilaçlar başta olmak üzere ve bazı antiepileptikler (örneğin fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, okskarbazepin ve topiramat), griseofulvin, modafinil, bazı AİDS ilaçları (nelfinavir, nevirapin ve ritonavir) gibi CYP3A4 enzimlerini indükleyen ilaçlar, estrojen yıkımını artırarak oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltırlar; istenmiyen gebeliğe ve ara kanamalarına neden olabilirler. Ara kanamaları, uzun süre ampisilin, doksisiklin, tetrasiklin ve diğer geniş spektrumlu antibiyotik alanlarda da gözlenmiştir; bu ilaçların barsak mikroflorasını azaltarak etkileşmeye neden oldukları sanılmaktadır. Şöyle ki barsak mikroflorasının azalması glüküronik asid veya sülfat esteri şeklinde safra içinde itrah edilen seks hormonu ilaçların barsakta hidrolizini ve reabsorpsiyonunu (enterohepatik dolanımını) azaltır ve onların feçesle atılmalarını artırır. Oral kontraseptifler, glukokortikoidlerin ve trisiklik antidepresanların inaktivasyonunu yavaşlatabilirler ve onların etkinliklerini artırabilirler. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilenlerde ve indükleyici ilaç alanlarda tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az bir hafta ek kontraseptif önlemler alınması gerekir. Kontraseptif ilaç kutusu içindeki haplar bu süre içinde biterse ara vermeden ikinci kutudaki haplara başlanır.

Laboratuvar testlerine etkileri: bkz. 10. Baskı, s.1353.

B. Diğer hormanal kontrasepsiyon yöntemleri

II. Hormonal–olmayan Kontrasepsiyon Yöntemleri

Hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemleri genelde, kadınlar tarafından uygulananlar ve erkekler tarafından uygulananlar olarak ikiye ayrılırlar.

I. Kadınlarda uygulananlar

Kadınlar tarafından uygulanan yöntemlerin gebeliği önlemekteki etkinliği, oral kontraseptiflerinkine göre düşüktür. Bu yöntemlerden başlıcaları aşağıda belirtilmiştir.

İntrauterin (rahim–içi) araçlar (İUA veya RİA): Bunlara **rahim-içi sistemler** adı da veribilir. Dört türlü intrauterin araç uterus boşluğu içine yerleştirilmek suretiyle kullanılır ve orda kaldıkları sürece gebe kalmayı **geridönüşlü şekilde** önlerler. Bunlardan ilk kullanılan **Lippes spiralidir**; bu, plastikten yapılmış,uterus boşluğuna uyan şekil ve büyüklükte kıvrımlı bir teldir. İkinci türü **bakırlı araçlardır;** bunlar T şeklinde ve uterus boşluğuna uyan şekil ve büyüklükteki bir plastik tel etrafına ince bakır tel sarılmak suretiyle yapılır. Üçüncü tür gene T şeklinde, bir **projesteron rezervuarı** haline sokulmuş, yavaş olarak ve sabit hızda içindeki ilacı salıveren araçlardır (bunlara **uterin terapötik sistem,** UTS, adı da verilir). Daha sonra kullanıma giren araç, bakırla kaplı 6 düğümü olan polipropilenden yapılmış ip şeklindedir ve önceki üçü gibi T şeklinde bir solid çerçeve içermez. İlk tür sadece lokal mekanik etkisiyle, diğerleri hem mekanik etkileriyle ve hem de salıverdikleri bakır iyonu veya projestine bağlı kimyasal et-

kileri aracılığı ile uterus boşluğunu döllenmiş ovumun implantasyonuna elverişsiz duruma getirirler.

Takılan RİA'ların genellikle 5 yılda bir değiştirilmesi tavsiye edilir, ancak yaşın ilerlemesiyle fertilite azaldığından 40 yaşın üstündeki kadınlara takılan araç yenilenmeksizin menopoza kadar uterusta bırakılabilir. RİA'ların başlıca yan etkileri uterus veya serviks perforasyonu, aracın yer değiştirmesi ve dışarı atılması, pelvis infeksiyonunun alevlendirebilmesi, mentrüel kanamayı artırması, dismenore, menorajı ve bakır alerjisidir. Takılırken ağrı olabilir. Yarım saat önce ağızdan bir NSAİİ verilmesi tavsiye edilir, takılma sırasında vazovagal atak (bayılma) olabilir veya epilepsi nöbeti tetiklenebilir. RİA ile ilgili kontrindikasyonlar ve diğer ek bilgiler için bkz. Kayaalp, 2011.

Bu konuda daha ayrıntılı bilgi 10. Baskı s.1353-54'te de verilmiştir.

Vajinal spermisid uygulaması: Seksüel temastan önce vajina içine **krem, jel, ovül (vajinal süpozituvar), köpük** veya **köpüren tablet** şeklindeki spermatozoid öldüren ilaçlar uygulanarak gebelikten korunulabilir. Koruma oranları fazla yüksek değildir (bkz. Tablo 83.1); fakat lokal uygulanmaları ve sistemik hormonal yan tesir yapmamaları önemli bir avantajdır. Servikse diyafragm takılması veya kep, prezervatif (kondom) kullanılması gibi engel (bariyer) yöntemleri ile kombine edilirlerse etkinlik oranları yeterli düzeye çıkar. Ancak kondom ile birlikte kullanılması ilave bir yarar sağlamaz.

Yukarıdaki farmasötik şekillerden başka spermisid ilaç imprenye edilmiş ve uterus kollumuna uyan biçimde konkav şekil verilmiş poliüretan **süngер** de kullanılır ve bazı ülkelerde diğerlerinden daha çok tüketilir. Süngerin, diğer tür spermisid şekillerine göre bir üstünlüğü, kısa sürede tekrarlanan her koitustan önce uygulanmasının gerekmemesi ve uygulandıktan sonra 24 saat yerinde tutulabilmesi ve bu süre boyunca koruma sağlamasıdır. Ancak sünger, vajinada uzun tutulan diğer yabancı cisimler (örneğin intravajinal adet tamponları) gibi, az da olsa toksik şok sendromu riskini artırır.

Vajinal spermisid ilaçlar ya **non–iyonik deterjan tipinde** veya **asidik** maddelerdir. Cıvalı jermisid madde içeren preparatlar toksisitelerinin görece fazla oluşu nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Preparatın türüne göre temastan 5–10 dakika ile bir saat arasında değişen bir süre önce vajina içine uygulanırlar. Herbir ejakülasyondan önce uygulama yenilenmelidir. Uygulamadan sonra 6–8 saat vajina yıkanmamalıdır.

Spermisid olarak kullanılan başlıca ilaçlar aşağıda gösterilmiştir:

Deterjan tipi:	**Asidik:**
Nonoksinol	Selüloz poli–(sülfirik asid esteri)
Dodekaetilenglikol monolorat	**Diğerleri:**
Gliserilrisinoleat	Sodyum klorosulfamidobenzoat

Bunlar içinde en fazla kullanılanı **nonoksinol**'dur.

Spermisidler gebelikten mutlaka korunmak isteyen kadınlara tavsiye edilmez. Gebe kalmayı önleme bakımından etkililikleri düşüktür, etkililik göstergeleri yetersizdir (%3-4 dolayında, bkz. Tablo 83.1). Mutlak bir zorunluluk olmamakla beraber gebe kalmak istemeyenlerde, doğumlarının uzun aralıklı olmasını arzu edenlerde veya bebeğini emzirmesi ya da menopoz çağma yaklaşması nedeniyle fertilitesi azalmış olan kadınlarda uygundur.

Spermisid ilaçlar lokal tahriş yapabilirler; tahriş penisteде de oluşabilir. Doğumdan 10 ay önceden itibaren gebe kalmaya kadar spermisid uygulayan kadınlardan doğan 963 bebek üzerinde yapılan bir incelemede (Jick ve diğ., 1981) majör konjenital anomali oranı %2.2 olarak bulunmuştur. 3902 bebekten oluşan kontrol grubunda ise bu oran %1.0 olarak bulunmuştur. Aradaki fark spermisid kullanan annelerin bebeklerinde ekstremitelerin ufalması, Down sendromu, neoplazma, kromozom bozukluğu ve hipospadi gibi durumların fazla oluşmasından ileri gelmiştir. Ancak diğer incelemeler spermisidlerin sayılan deformiteleri artırdığını doğrulamamıştır. Söz konusu ilaçların deformiteli çocuk doğumunu belirgin oranda artırmadıkları söylenebilir. Bazı spermisid müstahzarlar yardımcı madde olarak borik asid içerirler; bu maddenin vajinadan absorbe edilip sistemik toksisite yapma potansiyeli vardır.

Nonoksinol ve benzeri deterjan tipi spermisidlerin hem bakteriyel ve hem de viral kaynaklı, seksüel temasla aktarılan infeksiyon insidensini azalttığı bulunmuştur; bu ilaçların antiviral ve antibakteriyel etkileri in vitro olarak da gösterilmiştir. Nonoksinolun in vitro olarak AİDS virüsünü inhibe ettiği bulunmuştur. Olasılıkla antiviral etkilerine bağlı olarak, sözkonusu spermisidleri kullanan kadınlarda serviks kanseri gelişme olasılığının, kontrol grubundakilere göre 3 kez daha düşük olduğu kestirilmiştir. Adı geçen kanser türünün seksüel temasla aktarılan belirli insan papillomavirus türleri ile ilişkisi vardır. Spermisidler vajinanın infeksiyona karşı koruyucu normal Lactobacillus florasını öldürdüklerinden vajinanın pH'sını yükseltirler ve üropatojen E. coli kolonizasyonuna neden olabilirler; bu durum idrar yolu infeksiyonuna yatkınlık yaratabilir.

Diğer yöntemler

Kadınlarda uygulanan diğer yöntemler: (i) Cerrahi kısırlaştırma (bilateral tuba uterina bağlanması), (ii) **Engel (bariyer) yöntemleri** (kadının koitustan önce uterus kollumuna **diyafragma** veya **servikal kep** ("cap") yerleştirmesi ve kadınların son zamanlarda çıkan **kadın prezervatifi** kullanması) gibi, (iii) Periyodik sakınma (ritm yöntemleri), (iv) GnRH analoglarının kullanılması (deneme döneminde), (v) Kontraseptif aşı (geliştirme döneminde) gibi yöntemlerdir.

Nonoksinol'un sık kullanılması vajinada lezyon yapar ve bu durum infeksiyon gelişmesini kolaylaştırır. Seksüel temasla geçen vajinal infeksiyonu olan (HİV dahil) veya bu bakımdan yüksek risk altındaki kadınlarda da tavsiye edilmez. Antimikrobik etkinlik göstermezler.

Erkeklerde uygulananlar

Erkekleri ilgilendiren ve halen uygulamaya girmiş yöntemler vazektomi (bilateral vas deferens kesilmesi ve-

ya bağlanması), kondom (prezervatif) takılması ve coitus interruptus (ejakülasyon başlamadan hemen önce penisi vajinadan çıkarma) yöntemleridir.

Bütün bu yöntemlere Kitabın 5. Baskı, 3. Cildinde ana hatları ile değinilmiştir (bkz. s. 2728–30).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. ORAL KONTRASEPTİFLER

- Tablo 83.2'de gösterilmişlerdir

1. PARENTERAL KONTRASEPTİFLER.

- Depo-Provera Steril Aköz Süspansiyon (Eczacıbaşı İlaç Pazarlama): 150 mg medroksi progesteron asetat/ml, 1 ml x 1 flakon/kutu.
- Mesigyna Hazır Enjektör I.M. (Bayer): 5 mg estradiol valerat ve 50 mg noretisteron asetat/ml, 1ml x 1 enjektör/kutu.

II. SPERMİSİD MÜSTAHZARLARI

1. Nonoksinol-9 müstahzarları.

- Lady Vajinal Ovül (Embil): 120 mg nonoksinol-9, 5 ovül/kutu.

84. Konu
HİPOFİZ VE HİPOTALAMUS HORMONLARI

Giriş • Hipofiz ve Hipotalamus Hormonları Hakkında Genel Bilgi • I. Ön Hipofiz ve Hipotalamus Hormonları • 1. Kortikotropin (ACTH) • 2. Gonadotropinler • Biyoesey, kimyasal ölçüm yöntemleri ve gebelik teşhis yöntemleri • Gonadotropinlerin Farmakokinetik Özellikleri • Genel Fizyolojik Etkileri • Gonadotropin Preparatları • Gonadotropinlerin Kullanılışı • 3. Gonadotropin Salıverici Hormon (GnRH, gonadorelin), analogları ve antagonistleri • GnRH (gonadorelin) analogları • Kullanılış yerleri • GnRH reseptör (gonadorelin) antagonistleri • Setroreliks ve ganireliks • 4. Prolaktin ve Prolaktin Salgılanmasını İnhibe Eden İlaçlar • Prolaktin • Farmakolojik Yönü • Bromokriptin mezilat • Kabergolin • Lizurid hidrojen maleat • 5. Büyüme Hormonu (Somatotropin) • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Kullanılışı •Büyüme hormonu reseptör antagonisti • 6. Somatostatin • Oktreotid asetat ve pamoat • 7. Tirotropin (TSH) ve Tirotsopin Salıverici Hormon (TRH, protirelin) • II. Arka hipofiz Hormonları • 1. Vazopresin • Salgılanması • Farmakokinetik Özellikleri • Vazopresin reseptörleri • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • Vazopresin Preparatları • Kullanılış • Yan Tesirleri ve Kontrindikasyonları • Çeşitli İlaçların Vazopresin Salgılanması ve Vazopresinin Etkinliği üzerindeki Etkileri • Vazopresinin uygunsuz salgılanması • 2. Oksitosin • Müstahzar Örnekleri •

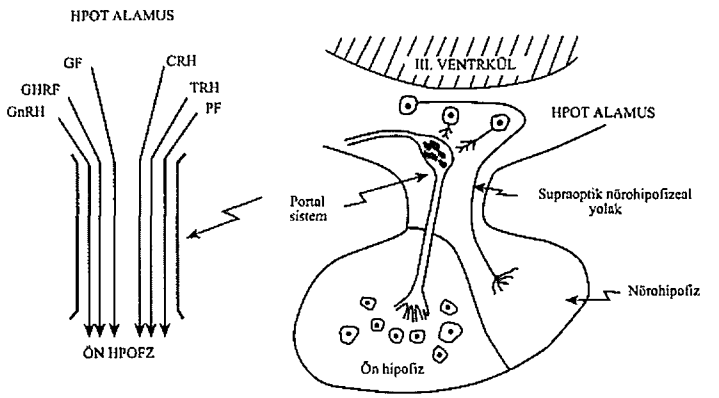
Hipofiz ve hipotalamus hormonları endokrin sistem içindeki santral önemleri nedeniyle uzun bir süreden beri biyolojik ve fizyolojik yönlerden inceleme konusu olagelmişlerdir. Yakın zamana kadar bunlardan ilaç olarak kullanılması mümkün olanların sayısı oldukça azdı ve kullanılanların bir kısmı da çok kısıtlı ölçüde üretilebilmeleri nedeniyle yeterince yaygın bir şekilde kullanılamıyordu. Son yıllarda peptid kimyasındaki ve DNA rekombinasyon teknolojisindeki gelişmeler sayesinde doğal hormonların ve onların geliştirilmiş analoglarının yeterli ölçekte üretimleri mümkün olmuştur. Bu gelişmelerin sonucu hipofiz ve hipotalamus hormonları ve analogları uygulamalı farmakolojinin son yıllarda en hızlı gelişen bir bölümünü teşkil etmiştir.

Hipofiz ve hipotaiamus hormonları hakkında genel bilgi

İnsanda hipofiz, yapı, embriyolojik gelişmesi ve fonksiyon kalıbı bakımından birbirinden farklı iki bölümden oluşur; **adenohipofiz (ön hipofiz) ve nörohipofiz (arka hipofiz).** Ara lob diye de adlandırılan orta bölüm gerçekte adenohipofizin bir parçasıdır. Ön hipofizden en az on hormon salgılandığı saptanmıştır. Bunların çoğu diğer endokrin bezlerin salgısını artıran **tropik hormonlar**dır. Arka hipofizden iki hormon salgılanır; bunlar antidiüretik hormon (vazopresin) ve oksitosin'dir. Ön hipofizden lipotropinler adı verilen ve fonksiyonel önemleri henüz aydınlatılmamış olan lipolitik etkili maddeler de salgılanır.

Ön hipofizde hormon sentez edip salgılayan hücrelerin çalışması hipotalamus tarafından hümöral bir mekanizma ile kontrol edilir. Bu kontroldan sorumlu olan hipotalamik hormonlar (faktörler) hipotalamusun çeşitli kısımlarına yerleşmiş özgül nöronların somalarında sentez edilirler ve nöronların **eminentia media'daki akson uçlarında** depo edilirler; buradan, **hipotalamohipofizeal portal sistem** adı verilen taşıyıcı damar (ven) sistemi içine salıverilirler ve ön hipofize taşınırlar. Orada kendilerine uyan hücrelerin membranlarında yerleşmiş bulunan özgül reseptörleri etkileyerek bu hücrelerdeki hormon sentezini ve salıverilmesini düzenlerler. Portal sistem ile ön hipofize taşınan **hipotalamik hormonlar,** hipofiz hücrelerini genellikle stimüle ederler. Hipotalamik hormonlar, salıverilmesini stimüle veya inhibe ettikleri hipofiz hormonuna göre uzun bir adla adlandırılırlar. Bunlardan yapısı ve etkileri iyice aydınlatılıp ilaç olarak kullanılan bazıları ise artık tek bir sözcükle ("jenerik" bir adla) adlandırılırlar. Hipotalamik hormonların yukarıda belirtilen yer ve fonksiyonları dışında, ayrıca santral sinir sisteminin çeşitli kısımlarında nöromediyatör olarak bulundukları gösterilmiştir (bkz. 54. Konu).

Arka hipofiz hormonları, ön hipofizden salıverilen benzerlerinin aksine, hipofizde değil, hipotalamusta supraoptik nukleus ve paraventriküler nukleus'ta sentez edilirler. Buradaki hormon sentez eden nöronların aksonları içinde aksonal akımla arka hipofize taşınarak, bu aksonların oradaki uçlarında depolanırlar ve bu uçlar uyarıldıklarında oradan salgılanırlar. Sözü edilen aksonlar **supraoptik–nörohipofizeal sinir yolağını** oluştururlar.



Şekil 84.1.
Hipotalamus ile ön hipofiz ve arka hipofiz (nörohipofiz) arasındaki ilişki ve ön hipofizi etkileyen hipotalamik hormonlar veya faktörler.

Kısaltmalar:
GnRH: Gonadotropin salıverici hormon
PİF: Prolaktin inhibe edici faktör
Ayrıca bkz. Tablo 84.1.

Gebe kadınlarda **plasentadaki** bazı hücreler ön hipofiz hormonlarına benzeyen hormonlar salgılarlar. Bunlar koryonik gonadotropin, koryonik somatomamotropin (koryonik büyüme hormonu-prolaktin) ve yeni tanımlanan bir hormon olan koryonik tirotropin'dir.

I. Ön Hipofiz ve Hipotalamus Hormonları

1. KORTİKOTROPİN (ACTH)

Adrenal korteks hormonları ile olan yakın ilişikisinden dolayı bu hormona 78. Konuda değinilmiştir.

2. GONADOTROPİNLER ve ANTİ-GONADOTROPİK İLAÇLAR

Ön hipofiz tarafından salgılanan iki gonadotropin, kadınlarda overlerin, erkeklerde testislerin gametojenik ve endokrin etkinliklerini düzenler. Bunlar **folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleyici hormon (LH)**'dir.

Hipofizer kaynaklı bu iki gonadotropinden başka gebelerde oluşan *plasenta kaynaklı gonadotropinler* de vardır ve ilaç olarak kullanılırlar; bunlar gebe kadın idrarından elde edilen ve esas olarak hipofizer LH etkinliği gösteren **insan koryonik gonadotropini** (human chorionic gonadotropin, hCG) ve gebe kısrak serumundan elde edilen **gebe kısrak serumu gonadotropini** (pregnant mares serum gonadotropin, pMSG)'dir.

İlaç olarak kulalnılan diğer bir gonatotropin preparatı türü, postmenopozal dönemdeki kadınların idrarından elde edilen, **insan menopozal gonadotropini** (human menopausal gonadotropin, hMG)'dir. Buna **menotropin** adı da verilir. Menopozal gonadotropin, yeni bir gonadotropin türü değil, idrarla atılan hipofizer gonadotropinlerin (FSH'nin ve LH'nin) bir karışımıdır. Postmenopozal kadınların idrarından insan FSH'si saflaştırılmış olarak elde edilmiştir; LH'den ileri derecede arındırılmış olan bu preparata **ürofolitrofin** (ticari adıyla Metrodin) denilir.

İnsan FSH ve LH'si ile hCG'nin α ve β alt birimlerini kodlayan cDNA'lar klonlanarak bu hormonların **rekombinant** şekilleri üretilmeye başlanmıştır; bunlardan rekombinant insan FSH'si olan **folitropin alfa ve folitropin beta,** rekombinant insan koryonik gonadotropini olan **koryogonadotropin alfa** ve rekombinant insan LH'si olan **lutropin alfa** kullanıma girmiştir. Halen kombine FSH ve LH preparatı olarak kullanılan insan koryonik gonadotropi-

TABLO 84.1
İnsan hipofiz ve hipotalamus hormonlarının yapısal özelliklerine göre sınıflandırılması

Hormon	Amino asid sayısı	Molekül ağırlığı (dalton)	Peptid zinciri sayısı
Ön hipofiz hormonları			
Glikoproteinler[1]			
Luteinleyici hormon (LH)	α=89	32.000	2
(interstisyel hücre stimüle edici hormon, ICSH)	β=115		
Folikül stimüle edici hormon	α=89	32.000	2
(FSH)	β=115		
İnsan koryonik gonadotropini (hCG)	α=92	57.00	2
	β=139		
Gebe kısrak serumu gonadotropini (pMSG)	?	53.000	2
Tirotropin (TSH)	α=89	32.000	2
	β=112		
Disülfür köprülü peptidler[2]			
Büyüme hormonu (somatotropin, GH)	191	22.650	1
Prolaktin (PL)	198	23.510	1
Düz peptidler[3]			
Kortikotropin (ACTH)	39	4.507	1
α– Melanosit stimüle edici hormon	13	1.823	1
Arka hipofiz hormonları[4] **(ufak peptidler)**			
8–Arjinin vazopresin (ADH)	9	1.084	1
Oksitosin	9	1.007	1
Hipotalamus hormonları			
Büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH)	44	–	1
Kortikotropin salıverici hormon (CRH)	41	4.060	1
Tirotropin salıverici hormon (TRH)	3	362	1
Gonadotropin salıverici hormon (GnRH, eski adıyla LH-RH)	10	1.182	1

1. Glikoproteinlerin ana yapısı, birbirine gevşek olarak bağlanmış α ve β zincirlerinden ibarettir. Bu zincirlerin herbirine bir veya birkaç yerde karbonhidrat grupları kovalent bağla bağlanmıştır. Hormonun türüne göre, karbonhidrat (glikozil) kısmı molekülün ağırlığının %13–47'sini oluşturur.
2. Bu hormonlardan büyüme hormonu 2, prolaktin ise 3 disülfür köprüsü içerir.
3. Disülfür köprüsü içermeyen peptidlerdir.
4. Moleküllerinde bir disülfür köprüsü içeren ufak peptidlerdir.

ni'nin eliminasyon yarılanma ömrü 10-11 saat kadar olduğu halde, **rekombinant insan LH'si** (rhLH)'ninki 50 dakika kadardır. Bu nedenle rhLH'nin etki süresi kısadır. Etkinliğin türe bağımlı olması ve antikor oluşumu sonucu etkinliğin azalması nedeniyle diğer türlerden elde edilen gonadotropinlerin insanda kullanılma olanağı yoktur (kısıtlı bir kullanılış olanağına sahip olan gebe kısrak serum gonadotropini hariç).

Kimyasal yapı: Gonadotropinler glikoprotein yapısında ve büyük moleküllü hormonlardır. Moleküllerinde amino asidler, herbiri birer peptid zincirinden oluşan iki alt-birim halinde tertiplenmişlerdir. Bunlara **α ve β alt-birimleri** denilir. Karbonhidrat grupları alt-birimlerin peptid zincirine bir veya birkaç noktada yan dal şeklinde bağlanmışlardır. Karbonhidrat gruplarını oluşturan öğeler heksozlar, heksozaminler ve sialik asid (N-asetil-nöraminik asid, NANA)'dır.

α ve β alt-birimleri birbirine kovalent bağlarla değil, gevşek bağlanmaya olanak veren diğer tür bağlarla bağlanmışlardır. **FSH ve LH'nin α alt-birimleri,** her ne kadar 89 amino asid içerirler ve birbirine çok benzerler ise de tamamiyle aynı değildirler. Moleküller arasında α alt-birimlerin değiştokuşu hormonal etkinliği değiştirmez. **FSH ve LH'nin β alt-birimleri,** molekülün biyolojik etkinlik ve immünolojik etkinlik için özgül (spesifik) olan kısmını oluşturur. Bu kısım her iki hormonda da 115 amino asidden oluşan bir peptid zincirine sahiptir; her ne kadar amino asidlerin toplam sayısı aynı ise de her bir amino asidin bireysel sayısı ve sıralanışı farklıdır. İnsan koryonik gonadotropininin α alt-biriminde 92 ve β alt-biriminde 139 amino asid bulunur; bu madde peptid kısmı aynı olan, fakat karbonhidrat kısmı değişik miktarda sialik asid içeren bir dizi maddenin karışımından ibarettir. İnsan koryonik gonadotropinin α ve β alt-birimlerinde amino asidlerin türleri ve ardışımı LH'nin alt-birimlerindekine yakından benzer. İnsan koryonik gonadotropini daha önce değinildiği gibi esas olarak LH etkinliği gösterir.

Biyoesey, kimyasal ölçüm yöntemleri ve gebelik tanı yöntemleri: Yakın zamana kadar gonadotropinlerin biyolojik materyel ve ilaçlar içindeki miktarları biyoeseyle değerlendirilir ve ünite olarak ifade edilirdi. Bugün miktar ölçümü genellikle immünoesey ve radyoimmünoesey ile yapılır; fakat preparatlarm içindeki madde miktarı hala ünite olarak belirtilir.

Gonadotropinlerin biyoeseyi için çok çeşitli biyolojik testler kullanılır. Bazıları şunlardır: (i) Olgunlaşmamış erkek sıçanlarda vesicula seminalis veya ventral prostatın ağırlığının artmasına dayanan test. (ii) Olgunlaşmamış dişi sıçan veya farelerde over veya uterus ağırlığının artmasına dayanan test. (iii) Overlerde askorbik asid azalmasına dayanan ve olgunlaşmamış dişi sıçanlarda yapılan test (Parlow testi).

Yukarıdaki testlerden çoğu esas olarak **LH için özgüldür.** Uterus ağırlığının artması üzerinden değerlendirilen etkinlik ise total gonadotropin etkinliğinin bir göstergesidir. **FSH etkinliğinin tek başına belirlenmesi** için olgunlaşmamış sıçanlara maksimum dozda LH (veya hCG) verilerek önce overlerde oluşan ağırlık artması saptanır. Bundan sonra FSH etkinliği ölçülecek materyel, daha önce kullanılan miktardaki LH ile birlikte injekte edilir. Tek başına verilen LH ile elde edilen ağırlık artmasının üstündeki artma FSH etkinliğinin bir göstergesi olarak değerlendirilir.

İmmünoesey ve radyoimmünoesey yöntemleri ile gonadotropin düzeyleri biyoeseye oranla çok daha duyarlı bir şekilde ölçülebilir. Bu tür kimyasal yöntemler, hCG'nin bol miktarda mevcut olması ve bundan dolayı kolay incelenebilmesi nedeniyle, özellikle hCG'ye ve dolayısıyla, onun etkinlik bakımından eşdeğeri olan LH'ye karşı geliştirilmişlerdir. Son zamanlarda, immünoesey için kullanılacak antikoru hCG'ye karşı değil de hCG'nin β alt-birimine karşı oluşturmak suretiyle LH ve hCG'yi birbirinden ayrı olarak ölçmeye olanak veren yöntemler bulunmuştur.

Gebelik tanı testleri: Döllenmiş ovumun (blastokistin) endometriyuma implantasyonundan (nidasyondan) sonra birkaç gün içinde, gelişmesi tetiklenen desidua hücrelerinden koryonik gonadotropin salgılanmaya başlaması, salgının giderek atması ve bu hormonun değişmeden kısmen idrarla atılması gebenin idrarında **gonadotropin düzeyinin ölçülmesi esasına dayanan** gebelik tanı testlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kullanılan testler **biyoesey esasına dayanıyordu** ve çeşitli deney hayvanlarında yapılıyordu.

Günümüzde **immünoesey esasına dayanan,** deney hayvanı gerektirmeyen daha basit ve daha pratik gebelik testleri tanımlanmıştır. Bu testler için hazırlanan kitler eczanelerde satışa çıkarılmış olup bu kitler sayesinde testler evlerde de yapılabilir.

Bu immünolojik gebelik tanı testlerinin ilk bulunan bir tanesi, hCG (antijen) ile kaplanmış ölü eritrositler ile anti-hCG antiserumun (antikorun) bir tüp içinde temasa getirilmesi esasına dayanır. Antijen-antikor reaksiyonu olduğu takdirde eritrositler tübün dibinde bir ağ oluşturmak suretiyle çökerler (atipik hemaglutinasyon). Antijen-antikor reaksiyonu olmadığı takdirde eritrositler sedimentasyona uğrarlar ve küresel şekilde olan tübün dibinde bir halka oluştururlar. hCG ile kaplanmış eritrosit ve anti-hCG antiserum karışımı, gebe idrarı gibi yeterli miktarda antijen yani hCG içeren bir sıvı ile temasa getirildiği zaman, antiserumdaki antikorlar, eritrosit yüzeyindeki hCG antiserum yerine, idrarda bulunan serbest hCG ile nötralize edilirler ve hemaglütinasyon olmaz, sedimentasyon olur. Böyle bir testte tübün dibinde halka oluşması testin pozitif olduğunu ve gebeliğin var olduğunu gösterir. İdrarda hCG yoksa eritrositler hemaglütinasyona uğrarlar ve halka oluşmaz. Daha sonra hazırlanan test kitlerinde ölü eritrositlerin yerini **hCG ile kaplanmış lateks partikülleri** almıştır. Günümüzde bu şekildeki kitler gebelik tanısı için kullanılmaktadır. Lateks partikülleri antijen-antikor reaksiyonu sonucu aglütinasyona uğradıklarında, ağ şeklinde atipik bir aglütinasyon olmaz, kan grubu tayin testlerinde meydana gelene benzeyen ve gözle görülebilen tipik bir aglütinasyon olur. Bu tür kitlerle yapılan gebelik tanı testlerinde aglütinasyon oluşması, antiserumun idrar tarafından nötralize edilmediğini ve idrarda hCG bulunmadığını gösterir; bu durumda

test negatiftir. Aglütinasyon olmamışsa test pozitiftir. Bu testler gebelerde, beklenen, fakat meydana gelmeyen menstrüasyonu izleyen ilk haftadan itibaren pozitif olmaya başlarlar.

hCG ile LH'nin eşdeğerliği nedeniyle gebelik tanı testleri erkeklerde **hipergonadotropik hipogonadizmin tanısı** için de kullanılabilirler.

Hipofizden gonadotropin salgılanmasının kontrolü: Ön hipofizin gonadotrof hücreleri, hipotalamustan "pulsatil" bir şekilde ve insanda ortalama 90 dakikada bir salgılanma hızı maksimuma çıkacak biçimde salgılanan **gonadotropin salıverici hormon (GnRH)** tarafından stimüle edilirler. Bu nedenle ön hipofizden FSH ve LH salgılanması da pulsatil biçimde olur. Her iki hormon da aynı hücre tarafından salgılanır. Memelilerde anti–GnRH antikor injekte edildiğinde plazma FSH ve LH düzeyi düşer ve gonadlarda atrofi olur. GnRH gonadotrof hücrelerde kendine özgü reseptörleri aktive ederek adenilil siklaz–sAMP sistemi aracılığı ile etki oluşturur. Puberte öncesi dönemde GnRH düşük miktarda ve devamlı salgılanır; daha sonra pulsatil bir şekilde ve yeterli miktarda salgılanmaya başlaması ile GnRH puberteyi tetikler.

Kadınlarda estrojen ve projesteron ve erkeklerde testosteron ve inhibin,kısmen direkt olarak ve kısmen de hipotalamustaki GnRH salıveren nöronları etkileyerek indirekt bir şekilde, ön hipofizden FSH ve LH salıverilmesini negatif feedback inhibisyon mekanizması ile inhibe ederler. Buna adı geçen steroid hormonlarla ilgili konularda ayrıntılı olarak değinilmiştir (bkz. 81. ve 82. Konular).

Beyindeki opioiderjik yolaklar gonadotropin salgılanması üzerinde tonik inhibitör etkinlik gösterirler. Opioid antagonisti nalokson, gonadotropin salgılanmasını artırır. Noradrenerjik yolakların stimülasyonu ve adrenerjik agonist ilaçlar da, gonadotropin salgılanmasını artırırlar; ancak bu yolakların tonik bir etkinliği yoktur, sadece modülatör görevi yaparlar. Serotonin gonatotropin salgılanmasını genellikle inhibe eder. Dopamin'in etkisi tartışmalıdır. Sözü edilen nöromediyatör sistemleri ve onlara uyan agonist ilaçlar, gonadotropin salgılanması üzerindeki etkilerini, GnRH salgılayan nöronları etkilemek suretiyle indirekt olarak yaparlar.

Gonadotropinlerin farmakokinetik özellikleri

Menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda günlük FSH salgısının 200–300 Ü dolayında olduğu saptanmıştır. Menopozda salgılanma hızı 10–15 misli artar. Bunun yaklaşık % 10–20'si idrarla değişmeden çıkar. Hipofizektomiden sonra plazmadaki FSH düzeyi başlangıçta hızlı, daha sonra yavaş seyreden bir düşme gösterir. Endojen FSH'nin plazmada inisyel eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 4 saat kadardır.

Gonadotropinlerin vücut sıvılarındaki eliminasyon yarılanma ömürleri ile karbonhidrat (bu arada sialik asid) içerikleri arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Karbonhidrat içeriği en fazla olan insan koryonik gonadotropini ve gebe kısrak serumu gonadotrojini (karbonhidrat içerikleri sırasıyla , % 31 ve % 47), yıkılma hızları en yavaş olan ve ilaç olarak verildiklerinde etkinlikleri en uzun süren gonadotropinlerdir. Gonadotropin molekülünden enzimatik olarak sialik asid moleküllerinin koparılması eliminasyon yarılanma ömrünün ve etki süresinin ileri derecede kısalmasına neden olur.

Genel fizyolojik etkileri

FSH ve LH, gonadların (overlerin ve testislerin) gametojenik ve endokrin etkinliklerini stimüle eder.

Overler üzerindeki etkileri: Kadınlarda FSH salgılanması, menstrüel siklusun ilk iki haftasında (foliküler dönemde) görece fazladır; ovülasyondan önce LH ile birlikte kısa süren bir fırlama gösterir. Luteal dönemde FSH salgılanması azalır ve plazma düzeyi düşer. LH salgılanması ise bu dönemde, foliküler dönemde olduğundan daha fazladır (bkz. Şekil 86.1). Plazma LH düzeyinin ovülasyondan hemen önce birden, kısa süren yüksek bir doruğa çıkmasının (fırlamasının) ovülasyonu başlatan stimulus olduğu sanılmaktadır. LH'ye **yumurtlatıcı ("ovulating")** hormon adı da verilir. LH düzeyinin doruğa çıkmasından yaklaşık 16 saat sonra ovülasyon olur. Ovülasyondan önce LH salgılanmasının kısa bir süre için hızlanmasının nedeni bu sırada, overlerden salgılanan estradiolun hipotalamus üzerindeki negatif feedback (inhibitör) etkisinin monoaminerjik yolaklar aracılığı ile kısa bir süre için pozitif feedback stimülasyona dönüşmesidir. Estradiol bu sırada GnRH salgılanmasını ileri derecede artırır ve ayrıca ön hipofiz gonadotrof hücrelerinin ona duyarlığını yükseltir; duyarlığın artırılmasında projesteron da katkı yapar. Bu kısa süreli özel durum dışında GnRH ve gonadotropin salıverilmesi estradiol ve projesteron tarafından baskı altında tutulur.

Overler üzerindeki etkilerde, LH ve FSH sinerjistik bir şekilde hareket ederler (bkz. 70. Konu). Ayrıca bu gonadal etkilerin oluşmasında gonadotropinler tarafından overden salgılanması artırılan estrojen ve projesteronun da katkısı vardır. İki tropik hormon daima birlikte salgılanırlar.

FSH'nin esas fonksiyonu overlerde Graaf folikküllerinin proliferasyonunu **(folikülojenez'i)** sağlamaktır. Prolifere olan foliküllerden biri yeterli derecede olgunlaşır, ortasında sıvı ile dolu boşluk oluşur ve ovülasyona elverişli duruma gelir. FSH gelişen folikküllerin estrojen salgılamasını stimüle eder. Estrojen ise, folikküllerin gelişmesinde FSH'ye yardım eder. Olgunlaşan folikülün ortasında boşluk oluşmasından overlerden salgılanan testosteronun sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

LH, olgunlaşan folikülün patlamasını ve ovumun over dışına (periton boşluğuna) atılmasını **(ovülasyonu)** sağlar. Patlayan folikülün theca interna hücreleri, bu hormonun etkisi altında luteinlenirler ve folikül, **corpus luteum**'a dönüştürülür. LH, corpus luteum'dan projesteron salgılanmasını stimüle eder.

Testisler üzerindeki etkiler: Overler üzerinde FSH ve LH genellikle birlikte ve sinerjistik bir şekilde etki gösterdikleri halde, testislerde bu iki hormon birbirinden oldukça bağımsız bir şekilde etki oluştururlar. FSH testislerde seminifer tubulusları etkiler ve ana hücrelerden sperma-

tozoidlerin üretimini düzenler, kısaca **gametojenik etki** yapar. LH'in gametojenez (spermatojenez) üzerinde direkt bir etkisi yoktur; bu hormon, testisin Leydig hücrelerini (interstisyel hücrelerini) etkileyerek bu hücrelerdeki testosteron sentezini ve salıverilmesini stimüle eder. Testosteron da testiste spermatojenezi stimüle eder, böylece FSH'nin etkisini pekiştirir.

Koryonik gonadotropinin gebeliğin sürdürülmesindeki önemi: Koryonik gonadotropin, döllenmiş ovumun endometriyuma nidasyonunun (implantasyonunun) ardından gelişen ve ilerde plasentayı oluşturacak olan **desidua hücreleri** tarafından hemen salgılanmaya başlanır. Ovülasyondan bir hafta sonra ve beklenen menstrüasyondan yaklaşık bir hafta önce bu hormonun salgılanmaya başlandığı ve plazmada radyoimmünoesey yöntemi ile ölçülebilecek düzeye eriştiği saptanmıştır. hCG salgılanması gebeliğin ilk haftalarında giderek artar ve ovülasyondan 6 hafta sonra (olmayan menstrüasyondan yaklaşık 4 hafta sonra) plazmadaki düzeyi doruk değere ulaşır. Bundan sonra bir aylık bir süre boyunca azalır ve aşağı yukarı sabit bir düzeye iner; gebeliğin sonuna kadar bu düzeyde salgılanır.

hCG'nin endokrin etkinliği, LH'ninkine eşdeğer olduğu için bu hormonun gebelik sırasında corpus luteumun idamesini sağladığı ileri sürülmüştür. Ayrıca plasentadan estrojen ve projesteron salgılanmasını sağlar; fakat gebeliğin ilk ayı esnasında hCG düzeyinin devamlı yükselmesine karşın projesteron düzeyinin azalması bu iddialara uygun düşmeyen bir bulgudur. Son zamanlarda hCG'nin **immünolojik bazı etkilerinin** olduğu bulunmuştur. Bu hormon fitohemaglütinin'in lenfositler üzerindeki dönüştürücü etkisini inhibe eder. Buna dayanarak hCG'nin fötus ve fötal trofoblastlara karşı, endometriyum hücrelerinin immün reaksiyonunu önlediği ve böylece fötusun "red" edilmesini engellediği ileri sürülmüştür; aynı etkiyi projesteron da gösterir.

Etki mekanizması: FSH ve LH'nin over ve testislerde etkilemiş oldukları hücrelerde toplandıkları gösterilmiştir. Bu hücrelerin sitoplazma membranları üzerinde sözü edilen hormonlara özgü reseptörlerin aktivasyonu, adenilil siklazın aktivasyonuna ve hücre içinde siklik AMP konsantrasyonunun artmasına neden olur. Gonadotropinlerin over ve testisten alınan doku parçalarında in vitro olarak siklik AMP oluşumunu artırdıkları gösterilmiştir. Siklik AMP gonadlarda steroidojenezi artırır. Bu maddenin overlerin folikül hücrelerinden hazırlanan kültürlerde luteinleyici etki yaptığı da gösterilmiştir.

Bazı prostaglandinlerin, gonadotropinlerin adenilil siklaz üzerindeki stimüle edici etkisini artırdıkları bulunmuştur. Öte yandan $PGF_{2\alpha}$ antigonadotropik etki gösterir, corpus luteum'un ortadan kalkmasına neden olur. $PGF_{2\alpha}$ ve PGE_2 suprafizyolojik dozda aborsiyona neden olurlar ve bunda adı geçen prostaglandinlerin esas olarak oksitosik etkilerinin ve ikinci planda $PGF_{2\alpha}$'nın luteolitik etkisinin katkısı vardır.

Gonadotropin preparatları ve temel özellikleri

Folikül stimüle edici hormon preparatları ve özellikleri: FSH içeren bir gonadotropin preparatı türü **ürofolitrofin** (urophollitrophin)'dir. Ürofolitrofin'in ampul müstahzarı (Metrodin) liyofilize toz halinde 75 Ü FSH etkinliği içerir; bu müstahzarın LH etkinliği ihmal edilebilir derecededir. Postmortem çıkarılan insan hipofizinden elde edilen ileri derecede saflaştırılmış FSH dünyada belirli bazı araştırma laboratuvarlarında mevcuttur. Rekombinant insan FSH'si (rhFSH), olan **folitropin alfa ve beta** da kullanılır.

İdrar kaynaklı FSH'nin birinci uluslararası referans preparasyonunun 113.80 μg'ı bir ünitelik FSH etkinliği gösterir; bu preparasyonun 18.52 μg'ının ise bir ünitelik LH etkinliği vardır. İnsan hipofizi kaynaklı birinci uluslararası referans preparasyonunun ise 167 μg'ı bir ünitelik FSH etkinliği gösterir.

İlaç olarak çıkartılmış olan postmenopozal idrar kaynaklı karma FSH müstahzarı, injeksiyonluk **insan menopozal gonadotropini veya menotropin** (Pergonal, Humegon) diye adlandırılır. Parantez içindeki adlar müstahzarın özel adlarıdır. Bu müstahzarlar ampul içinde kuru toz halinde 75 Ü FSH ve 75 Ü LH etkinliği ve 10 mg laktoz içerirler; kullanılacakları zaman 1 ml izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde çözülerek i.m. olarak injekte edilirler. Bir ampul içeriği mutad günlük dozu oluşturur.

Rekombinant insan FSH'si olan **folitropin alfa** (Gonal-F) preparatı 75 ve 150 İÜ'lük ampul veya çoklu dozlu flakon ya da kalem şeklinde pazarlanmıştır. Diğer bir rekombinant insan FSH'si preparatı **folitropin beta** (Puregon)'dur. 50 ve 100 İÜ'lük ampul ve 300 ve 600 İÜ'lük kartuş ve kalem şeklinde pazarlanmıştır.

Serum gonadotropini (Gestyl gibi), gebe kısrakların serumundan elde edilir. Etki kalıbı bakımından FSH'ye benzer. Pratik olarak saf FSH etkinliği gösteren ürofolitrofin'e ve belirgin FSH etkinliği gösteren insan menopozal gonadotropin preparatlarına göre bir üstünlüğü yoktur, seyrek olarak kullanılır.

Lüteinleyici hormon preparatları ve özellikleri: Rekombinant insan luteinleyici hormonu olan lutropin alfa'nın (Luveris) kullanıma girmesine kadar saf LH içeren bir preparat yoktu. Bu amaçla LH etkinliği yanında, ancak çok düşük FSH etkinliği gösteren insan koryonik gonadotropini (hCG) pratik olarak saf bir LH preparatı olarak kabul edilerek kullanılırdı. Günümüzde rekombinant insan koryonik gonadotropini olan **koryogonadotropin alfa** da (Ovitrelle) üretilmiş ve kullanıma girmiştir. **Tek başına LH ile tedavi öngörülen indikasyonlarda** hCG, koryogonadotropin alfa veya lutropin alfa kullanılır. LH ile birlikte FSH kullanılması öngörülen klinik durumlarda ya insan menopozal gonadotropini (menotropin) uygulanır veya yukarıdaki LH preparatlarından birini içeren bir preparatla ve FSH içeren bir preparat kombine kullanılır.

Hipofizektomiden sonra endojen LH'nin plazmadaki düzeyinin azalma kalıbı, FSH'ninkine benzer. LH, FSH'ye oranla çok daha çabuk inaktive edilir; inisyel eliminasyon yarılanma ömrü 20 dakika kadardır. Az bir kısmı idrar içinde değişmemiş şekilde itrah edilir. Yan tesirleri koryonik gonadotropin'inkiler gibidir.

İdrar kaynaklı LH'nin birinci uluslararası referans preparasyonunun 133.69 μg'ı, bir ünitelik etkinlik gösterir. İnsan hipofizi kaynaklı birinci uluslararası referans preparasyonunun ise 66.8 μg'ı bir ünitelik LH etkinliğine sahiptir.

İnsan koryonik gonadotropini (hCG), gebe kadınların idrarından elde edilir. Peptid kısmı aynı olan, fakat sialik asid içeriği değişen çeşitli türevlerin karışımından ibarettir. Müstahzarlarında (Profasi ve Pregnyl gibi) ampul içinde kuru toz halinde bulunur; kullanılacağı zaman suda çözülerek i.m. injeksiyonla uygulanır. Ampulleri genellikle 500, 1500, 2000 ve 5000 Ü hormon içerirler. Mutad dozu haftada iki kez 500–5000 Ü'dür.

Koryonik gonadotropin, vücutta **yavaş inaktive edilen** bir hormondur. Doğumdan sonra, plazmadaki endojen hCG düzeyini izleyerek yapılan deneylerde inisyel eliminasyon yarılanma ömrü 10-11 saat olarak bulunmuştur; plazmadan tamamiyle kaybolması için plasentanın atılmasından sonra birkaç gün geçmesi gerekir. Değişmemiş hormon ve aktif metabolitleri önemli ölçüde böbreklerden idrar içine itrah edilirler.

hCG'nin biyoeseyi için yararlanılan ikinci uluslararası standard preparasyonunu 1.279 μg'ı bir ünitelik hCG etkinliği gösterir. İyice saflaştırılmış hCG preparatları mg başına yaklaşık 18.000 Ü içerirler. İmmünoeseyle miktar ölçümünde yararlanılan ayrı bir uluslararası referans preparasyonu vardır ve immünoeseyle yapılan üniteleme yukarıdakinden farklıdır.

Gonadotropinlerin kullanılışı

Gonadotropinlerin kullanıldığı **dört önemli indikasyon:** (i) kanıtlanmamış hipoptüuritarizon bulunan veya klomifenle tedaviye yanıt vermeyen kadında kısırlık tedavisi için ovülasyon indüksiyonu, (ii) in vitro fertilizasyon için ovülasyonun indüksiyonu (superovülasyon tedavisi) ve (iii) erkek çocuklarda kriptorkizm tedavisidir. Ayrıca (iv) bazen hipogonadotropik (ikincil) hipogonadizm ve bununla ilişkili oligoperminin tedavisinde kullanılırlar; fakat birincil hipogonadizmin tedavisi için kullanılmazlar.

İkincil hipogonadizm mutad olarak, erkeklerde androjen ve kadınlarda estrojen vermek suretiyle tedavi edilir; bu steroid hormonlar ağızdan alınabilmeleri, dozlarının daha iyi ayarlanabilmesi ve ucuz olmaları nedeniyle gonadotropinlere üstünlük gösterirler. Gonadotropinler ağızdan etkisizdirler; i.m. injeksiyon suretiyle kullanılırlar. Sudaki solüsyonları dayanıksız olduğu için ampuller içinde liyofilize toz halinde bulunurlar ve injekte edilmeden önce suda çözülürler. Pahalı ilaçlardır.

Kısırlık tedavisi için ovülasyon indüksiyonu: Kadınlarda yeterli gonadotropin salgılanmaması sonucu oluşan sekonder amenoreye veya anovülatuvar siklusa bağlı kısırlık hallerinin tedavisinde **tek başlarına veya klomifen ile birlikte** kullanılırlar.

Kısırlık tedavisinde önce, FSH ve LH içeren insan menopozal gonadotropin preparatı verilerek folikülün gelişmesi (folikülojenez) ve olgunlaşması sağlanır. Bu ilkeye uyan çeşitli kür şemaları vardır. Bunlardan birine göre, 75 Ü FSH ve 75 Ü LH içeren menopozal gonadotropin preparatı i.m. olarak 12–14 gün süre ile her gün uygulanır; son injeksiyondan 1–2 gün sonra tek doz halinde 10.000 Ü koryonik gonadotropin i.m. olarak injekte edilir. Hormonların dozu ve tedavi süresi, aşırı over stimülasyonu belirtileri oluşursa azaltılır. Overlerin stimülasyon derecesi, idrarla 24 saat içinde atılan estrojen miktarı izlenmek suretiyle değerlendirilir. Bu miktar 150 μg'in üstüne çıkarsa tedavi kesilir. Azaltılmış dozla yeni bir kür uygulanır. Ovülasyonun beklendiği günlerde sık koitus yapılması gebe kalma şansını yükseltir.

İyi seçilmiş olgularda uygulandığında bu tedavi yöntemi ile gebelik oluşması oranı oldukça yüksektir. Özellikle, hipofiz hipofonksiyonuna bağlı olarak bazal gonadotropin düzeyi düşük ve endojen estrojen etkinliği azalmış veya klomifene yanıt vermeyen ya da ona dayanıksızlık gösteren kısırlık olgularında kullanılırlar.

Kısırlık tedavisinde gonadotropinler kullanıldığında, çoklu (çoğuz) doğum insidensi yüksektir. Çeşitli yayınlarda % 19–53 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Çoklu doğumun nedeni, folikülojenezin aşırı stimülasyonu sonucu,normal durumda olduğu gibi bir folikülün değil, birkaç folikülün aynı zamanda olgunlaşmasıdır. Bu durum **çoklu** (mültipl) **ovülasyon**a yol açar.

FSH ve birlikte LH injeksiyonu, doza bağımlı bir şekilde overleri stimüle eder. Stimülasyon overlerin büyümesine ve kist oluşmasına neden olur. Doz yüksek ise aşırı stimülasyon sonucu overler yırtılabilir ve intraperitoneal kanama olabilir. Bunun sonucu karın ağrısı, assit, plevrada sıvı toplanması, hipotansiyon ve oligüri gibi belirtiler ortaya çıkabilir; tromboembolizm oluşabilir. Bu yan tesirler sonucu ölüm olduğu bildirilmiştir. Hastada hipofiz tümörü varsa, tümörü büyüterek görme bozukluğuna neden olabilirler. Aşırı dozda gonadotropin verilmesinin önüne geçmek için, tedavi edilen hastalarda plazma estrojen düzeyinin veya idrarla günlük estrojen itrahının izlenmesi tavsiye edilir.

Bu yöntemle gebe kalan kadınlarda aborsiyon, fötusta deformite oluşması ve çoklu doğum insidensi oldukça yüksektir.

Gonadotropin tedavisi, erkeklerin azoospermi ve buna bağlı kısırlık hallerinde genellikle başarılı değildir.

İn vitro fertilizasyon için ovülasyon indüksiyonu: "Tüp bebek" uygulamasında her bir siklus sırasında ovülasyonu zamanlamak ve toplanacak ovum sayısını artırmak için bir GnRH analoğu ile birlikte ürofolitrofin veya insan menopozal gonadotropini kullanılır. GnRH analoğu, endojen LH salgısını baskılayarak zamanlamaya zemin hazırlar. İnsan menopozal gonadotropini, içindeki FSH ve LH komponentleri ile folikül gelişmesini, ovumun olgunlaşmasını ve ovülasyonu sağlar. Adı geçen gonadotropin aşırı over stimülasyonu (hiperstimülasyon) yapan dozda kullanıldığı için doğal durumdan farklı olarak birden fazla ovumun olgunlaşmasına ve çoklu ovülasyona neden olur. Bundan dolayı her bir siklus sırasında **fazla sayıda ovum toplanabilir.** Bu indikasyonda FSH ve LH karışımı olan insan menopozal gonadotropini yerine saflaştırılmış FSH preparatı olan ürofolitrofin preparatı da kullanılabilir.

Kriptorkizm tedavisi: Testisin tek taraflı veya çift taraflı olarak skrotuma inememesi, bebeklerde belirli bir oranda görülen bir anomalidir. Puberte yaşına kadar bu olguların çoğunda testis skrotuma kendiliğinden iner; fakat testisin uzun süre inguinal kanal içinde aşağı inemeden kalmasının seminifer kanallarda kalıcı histolojik bozukluğa neden olma olasılığı vardır. Bu kalıcı bozukluk, süre uzadıkça daha fazla olmaktadır; 3 yaşta bile bozukluk oluştuğu saptanmıştır. Bu nedenle testisin skrotuma indirilmesi için gonadotropin tedavisine mümkün olduğu kadar erken başlanılması tavsiye edilir.

Kriptorkizmin gonadotropinlerle tedavisinin 2 ve 5 yaşlar arasında yapılması tavsiye edilir. Çeşitli kür şemaları vardır. Bunlardan birine göre çocuğa 4–8 hafta süre ile haftada 2–3 kez 1.000–4.000 Ü koryonik gonadotropin i.m. injekte edilir. Bu sırada testisler inmeye başlarsa tedavi kesilir.

Gonadotropin tedavisi bilateral kriptorkizm olgularında ünilateral olanlardan daha fazla başarılı olmaktadır; bunun nedeni bilateral olgularda, hipofizer gonadotropin salgısının yetersizliğinin daha sık görülmesidir. Testisin iniş yolu üzerinde mekanik engel varsa ilaçla tedavi yapılmaz. Bu durumda ve ilaç tedavisinin başarılı olmaması halinde,testisler cerrahi girişimle skrotuma sokulabilirler.

Koryonik gonadotropin olgunlaşmamış testislerde testosteron salgısını artırmak suretiyle testisin inmesini sağlandığından, gonadotropin yerine testosteron esteri vermek suretiyle de kriptorkizm tedavi edilebilir.

hCG tedavisi sırasında ortaya çıkan **başlıca yan tesirler** başağrısı, halsizlik, su ve tuz tutulmasına bağlı ödem, alerjik reaksiyonlar ve injeksiyon yerinde ağrıdır. Erkeklerde jinekomasti yapabilir; kriptorkizm tedavisi için erkek çocuklarda uzun süre kullanıldığında erken puberteye neden olabilir.

Diğer kullanılış yerleri: Glandüler kistik endometriyum hiperplazisine bağlı uterus kanamaları koryonik gonadotropin ile tedavi edilebilir. Bu durumda, overlerde folikülün luteinlenememesi ve devamlı olarak yüksek miktarda estrojen salgılanması söz konusudur. Koryonik gonadotropin injeksiyonu folikülün luteinlenmesini sağlayarak, estrojen egemenliğini ve ona bağlı endometriyal hiperplaziyi ortadan kaldırır; kanamayı geçirir. Koryonik gonadotropin ve benzeri LH preparatları erkek çocuklarda puberte gecikmesinin tedavisi için endojen testosteron üretimini stimüle etmek için kullanılabilirse de doğrudan testosteron verilerek tedavi tercih edilir.

Koryonik gonadotropin, erkeklerde ve kadınlarda **gonadların stimülasyona yanıt verme derecesini** değerlendirmek için **test aracı** olarak da kullanılabilir.

3. GONADOTROPİN SALIVERİCİ HORMON (GnRH, GONADORELİN), ANALOGLARI ve ANTAGONİSTLERİ

Hipotalamustan salgılanan **gonadotropin salıverici hormon (GnRH)** (eski adıyla LHRH veya LH/FSH salıverici hormon ve ilaç olarak adıyla **gonadorelin**) kimyasal yapısı bakımından bir **dekapeptid**dir. İlaç olarak sentetik GnRH'nin ya kendisi veya analogları kullanılır; ancak bunların kullanılış yer ve amaçları **farklı**dır.

Bir hipotalamik hormon olan GnRH, hipotalamusun GnRH salgılayan akson uçlarında prekürsör **pro–GnRH** şeklinde sentez edilir; prekürsör molekülü 10 amino asid rezidülü GnRH segmenti ile birlikte 56 amino asid rezidülü **GAP** (GnRH–associated peptide, GnRH'ye eşlik–eden peptid) segmenti de içerir. Prohormon, sözkonusu akson uçlarında proteolitik enzimlerle bu iki aktif komponente ayrılır. GnRH ve GAP'ın portal sisteme birlikte salıverildiklerine inanılmaktadır. Bu iki peptidin ön hipofizdeki gonadotrof hücrelerin FSH ve LH salgılanması üzerindeki stimülatör etki güçleri farklıdır. GAP, LH salgılanmasını stimüle etmek yönünden GnRH'den yaklaşık 10 kez daha az güçlüdür. FSH salgılanması üzerinde ise bu iki peptidin stimüle edici etkilerinin gücü aşağı yukarı eşittir. Ancak GnRH az FSH ve daha fazla LH salıverir; GAP'ın bulunuşu ile, ön hipofizden bazı durumlarda FSH ve LH'den birinin diğerine göre daha fazla salgılanmasını (diferensiyel salgılanmayı) açıklamak mümkün olmuştur. GAP'ın ön hipofizden prolaktin salgılanması üzerinde inhibitör etkisi vardır.

GnRH'nin yapısı aydınlatılmış ve sentezi yapılmıştır. Bir dekapeptid olan bu maddenin yapısı şu şekildedir:

PiroGlu–His–Trp–Ser–Tir–Gli–Lös–Arg–Pro–Gli. NH_2

Deney hayvanlarında hipotalamohipofizeal portal sistemde GnRH düzeyini gün boyunca ölçmek suretiyle yapılan incelemelerde, bu hipotalamik hormonun bazal salgılanmasının **"pulsatil" (darbeli) bir şekilde** olduğu ve salgının 60–120 dakikada bir doruk düzeye ulaştığı saptanmıştır; insanda GnRH "pulse"larının (darbelerinin) dorukları arasındaki ortalama süre yaklaşık 90 dakikadadır. Daha sonra anlaşılmıştır ki GnRH'nin ön hipofizdeki gonadotrof hücreler üzerindeki etkinliği; pulsatil salgılanması nedeniyle gonadotrof hücrelerde desensitizasyon gelişmesi önlendiği için en yüksek derecede olmaktadır. Bu maddenin insanlara **devamlı i.v. infüzyonla verilmesi,** ön hipofiz gonadotrof hücrelerinde **desensitizasyon** olayına yol açtığı için plazma FSH ve LH düzeyini fazla yükseltmez; oysaki, aynı toplam dozun intermitent veya başka bir deyişle **pulsatil bir biçimde i.v. injeksiyonu,** anılan gonadotropinlerin düzeyini belirgin olarak yükseltir. **GnRH 'nin pulsatil bir şekilde salgılanmasına paralel olarak, ön hipofizden FSH ve LH salgılanması da pulsatil bir şekilde olmaktadır.**

Bir nörohormon olan GnRH'yi salgılayan akson uçlarının **nöron somaları,** hipotalamusun medyobazal kısmında yer alan **nucleus arcuatus**'ta ve ön hipotalamusta yer alan **nucleus preopticus**'ta bulunur. Bu nukleusların deneysel olarak tahrip edilmesi veya deney hayvanına GnRH'yi bağlayarak onu etkisiz kılan anti–GnRH antikor injeksiyonu dolaşan kanda FSH ve LH'nin kaybolmasına neden olur. Hipotalamustaki çeşitli nöron yolaklarının GnRH salgılanması üzerine etkilerine daha önce değinilmiştir.

Sentetik GnRH (gonadorelin) flakonlar içinde injeksiyonluk preparat halinde ilaç olarak hazırlanmıştır. Fla-

konları kuru toz halinde 100 μg madde içerir. Kullanılacağı zaman suda çözülerek i.v., i.m. veya s.k. injekte edilir.

GnRH'nin kadınlara 50–100 μg dozunda i.v. injeksiyonu, plazmadaki LH düzeyini ve daha ufak ölçüde olmak üzere FSH düzeyini, 5 dakika içinde yükseltir.

Sentetik GnRH'nin (gonadorelin'in) kullanılış yerleri: (i) Fonksiyonel hipotalamik amenore ve buna bağlı **kısırlığın tedavisi**nde kullanılır. Bu durum hipotalamustan GnRH salgılanmasının yetersizliğine bağlıdır; plazmada gonadotropin düzeyi düşük veya görünüşe göre normaldir ve prolaktin düzeyi yükselmemiştir. Klomifene yanıt vermeyen olgularda GnRH kullanılması ile ovülasyon ve fertilite başlatılabilir. Bu indikasyonda GnRH 90 dakika bir 5–15 μg dozunda ciltaltına, vücut üzerinde taşınan pompa aracılığı ile darbe şeklinde (pulsatil) injekte edilir. Genellikle 36 darbe ("pulse") uygulanması yeterli olmaktadır. **(ii) Hipogonadotropik hipogonadizm** hallerinde hipotalamopitüviter eksenin disfonksiyonuna bağlı salgılama bozukluğunun hipofiz ve hipotalamustan hangisinde olduğunu ortaya koymak için sentetik GnRH, **tanı aracı** olarak kullanılabilir. Bu amaçla 100–150 μg dozunda i.v. verilir. Hipotalamus disfonksiyonuna bağlı hipogonadizmde GnRH'nin yaptığı LH ve FSH salıverilmesi, hipofizer disfonksiyona bağlı hipogonadizmdeki durumun aksine genellikle azalmamıştır veya aşırı yanıt meydana gelebilir. Sentetik GnRH; ön hipofiz hastalıklarında gonadotrof hücrelerin yanıt verme kapasitelerini ölçmek için de kullanılabilir. Bu amaçla 4–7 gün süreyle saatte bir pulsatil şekilde injekte edilir. **(iii) Amenore ve anovulatuvar siklusa bağlı kısırlık** olgularında **kadının klomifen tedavisinden yararlanıp yararlanmayacağı** da GnRH ile test yapmak suretiyle öngörülebilir. Tek doz halinde (500–100 μg i.v.) verilen GnRH'den sonra LH düzeyinin yükselmesi, kısır kadının klomifen ve GnRH ile tedaviden yararlanabileceğini gösterir; GnRH'ye yanıt vermeyenlerde klomifen tedavisi başarılı olmaz. Testin pozitif olduğu, fakat tek başına klomifen ile ovülasyon sağlanamayan kadınlarda bu ilaçtan sonra GnRH vermek suretiyle yapılan kombine tedavi başarılı olabilir. **(iv)** Erkek ve kız çocuklarında **gecikmiş veya durmuş pubertenin tedavisi** (başlatılması) için GnRH pulsatil şekilde s.k. kullanılabilir.

Erkeklerin kısırlığında, azoospermi varsa GnRH tedavisi spermatozoid sayısını yükseltebilir; fakat kısırlığı geçiremez.

GnRH (gonadorelin) analogları

GnRH'nin vücutta proteolitik **yıkıma dayanıklı, uzun etki süreli sentetik peptid analogları** yapılmıştır. Bunlardan halen beş tanesi müstahzar şeklinde pazarlanmıştır. Bunlar **buserelin asetat** (Suprefact), **goserelin asetat** (Zoladex), **löprorelin (diğer adıyla löprolid) asetat** (Enantone, Carcinil, Lupron), **nafarelin asetat** ve **triptorelin asetat** (Decapeptyl)'dir. Bunların hepsinin müstahzarları Türkiye'de de pazarlanmıştır.

GnRH analoglarının müstahzarları ya parenteral (s.k. veya i.m.) ya da nazal sprey şeklinde uygulanırlar. Parenteral uygulamaya özgü şekilleri **üç türlü**dür: (i) Kısa etkili **injeksiyonluk solüsyon.** (ii) Matriksi, vücutta yavaş hidrolizlenen laktik asid–glikolik asid kopolimeri olan rötar mikrokapsül şeklinde kuru olarak hazırlanmış olan ve kullanılacağı zaman süspansiyon haline getirilen **depo preparatları** ve (iii) Goserelin ile yapılan ve ciltaltına uygulanan **pellet (implantat)** şekli. Son iki şekilde uygulandığında **etki süreleri 4 hafta** kadardır. İnjeksiyonluk solüsyonları ise kısa etki sürelidir ve genellikle günde 3 kez ciltaltına uygulanır. Depo preparatlar 4 haftada bir s.k. veya i.m. injekte edilir. Goserelin implant'ı lokal anestezi altında yapılan bir insizyonla ciltaltına yerleştirilir. Burun spreyi şeklindeki solüsyonları günde 3 kez burun deliğinden burun mukozası üzerine püskürtülerek oradan absorpsiyona bırakılır.

GnRH analogları ilaç olarak **suprafizyolojik dozlarda** uygulanırlar; uzun etkili depo preparatlar şeklinde ya da kısa etkili solüsyon şeklinde sürekli olarak uygulanırlarsa, hedef hücreleri olan hipofizin gonadotrof hücrelerinde başlangıçta kısa (1–2 gün) süren bir stimülasyondan sonra GnRH reseptörlerinde **desensitizasyon** yaparlar; ve bunu reseptör sentezi ve sayısında azalma (downregulation) izler. Sonuçta bu hücreler ne doğal GnRH'ye ve ne de dışardan verilen analoğa yanıt verir. Böylece sözkonusu ilaçlar, paradoksik olarak, hipofizden gonadotropinlerin salgılanmasını inhibe ederek **antigonadotropik etkinlik** gösterirler. Gonadotropinlerin salgılanmasının inhibisyonu sonucu, kadınlarda overlerden estrojen ve projesteron salgılanmasını durdururlar ve böylece **"tıbbi overektomi"** yaparlar. Erkeklerde aynı nedenle testislerde spermatojenezi ve testosteron salgılanmasını inhibe ederler; böylece **"tıbbi orşiektomi"** veya diğer bir deyimle **"tıbbi kastrasyon"** yaparlar. Ancak uygulamanın başlangıcında, yukarıda belirtilen gonadotropin salgılanmasındaki geçici stimülasyon nedeniyle, testosteron ve estradiol salgılanmasında kısa süren bir yükselme olabilir. Prolaktin salgılanmasını azaltırlar.

Söz konusu GnRH analoglarının gonadlar üzerindeki baskılayıcı etkisi, uzun süren tedavi kesildikten sonra birkaç ayda ortadan kalkar yani etkileri geri-dönüşlüdür. Bu durum, hipofizin gonadotrof hücrelerinde azalmış olan GnRH reseptörü düzeyi ve duyarlılığının ilaç kesildikten sonra normal dönmesine bağlıdır.

GnRH analoğu ilçlar arasında **buserelin, goserelin, histrelin, nafarelin** ve **triptorelin** bulunur. Bunlardan bazılarının dozlamı aşağıda gösterilmiştir.

İlaç	Farmasötik şekil	Dozlam
Buserelin asetat	1) İnjeksiyonluk solüsyon	0.5 mg, s.k., günde 3 kez.
	2) Nazal sprey	0.3 mg, intranazal, günde 3 kez.
Triptorelin asetat	1) İnjeksiyonluk solüsyon	0.1 veya 0.5 mg, s.k., günde 3 kez.
	2) Depo (rötar mikrokapsül) süspansiyonu	3.75 mg, i.m., 4 haftada bir.
Goserelin asetat	İmplant	3.6 veya 10.8 mg, s.k., 4 haftada bir

Kullanılış yerleri: GnRH analoglarının başlıca kullanılış yerleri şunlardır: **(i)** Her iki cinste **seks hormonlarına bağımlı tümörlerin ve metastaslarının** (erkeklerde prostat kanseri ve kadınlarda meme kanseri gibi) tedavisinde yararlıdırlar. **Prostat kanseri** tedavisinde eskiden beri kullanılan estrojenik ilaçlar (örneğin dietilstilbesterol) kadar etkili bulunmuşlardır; toksisiteleri ise onlarınkinden daha düşüktür. Testosteron salgılanmasında başlangıçta yaptıkları geçici artmaya bağlı **alevlenmeyi** önlemek için kısa bir süre siproteron asetatla birlikte verilirler (bkz. 81. Konu ve aşağıya). GnRH analoğu nafarelin asetat'ın obstrüktif selim prostat hipertrofisinde olguların 1/3'ünde en az 6 aylık bir tedavi ile prostatı belirgin derecede ufalttığı bulunmuştur. Ameliyat olmıyan hastalara tavsiye edilebilir. Bu indikasyonda devamlı kullanılması gerekir. Kadınlarda arrenoblastoma ve hCG salgılayan tümörlerin tedavisinde de yararlı olabilirler, bu tümörlerden hormon salgılanmasını direkt etkileri ile azaltabilirler. **(ii)** Yukarıda belirtildiği gibi tıbbi gonadektomi yaptıklarından **erken puberte** (pubertas precox) olgularının tedavisinde başarılı olabilirler. **(iii) Endometriozis**'in tedavisinde bu hastalığın yerleşmiş ilacı olan **danazol** kadar etkilidirler; yan tesir yönünden danazola göre daha elverişlidirler. Hastaların % 80 kadarında semptomları düzeltirler ve % 30–50 kadarında kısırlığı ortadan kaldırırlar. **(iv) Menoraji ve premenstrüel sendromun** tedavisinde yararlı olabilirler; ancak bu durumda yarar/zarar oranları daha ciddi klinik durumlardakine göre yeterli gözükmemektedir. **(v) Polikistik over sendromunda,** kısmen LH salgısındaki artmaya ve onun yaptığı folikül gelişmesindeki ve ovülasyondaki bozukluğa bağlı olan kısırlığı, olguların bir kısmında düzelttikleri bulunmuştur. Bu indikasyonda bir FSH preparatı veya insan menopozal gonadotropin preparatı ile birlikte kullanılırlar. **(vi)** "Tüp bebek" uygulamalarının **in vitro fertilizasyon** kısmında, **ovülasyon indüksiyonu**nun zamanlanması için kullanılırlar. Bu indikasyonda **hipofiz desensitizasyonu** yaparak endojen LH salgısını baskılamaya yararlar ve FSH preparatı ile birlikte kullanılırlar. Aynı amaçla klomifen ve insan menopozal gonadotropini ya da gonadotrof hücrelerin GnRH reseptörlerini antagonize eden ilaçlar olan ve ileride değinilen **setroreliks** ve **ganireliks** de (bkz. aşağıya) kullanılabilir. GnRH analoğu + FSH uygulaması siklus başına toplanan ovum sayısını, ovumun döllenme şansını ve kadının gebe kalma şansını artırır. Bir incelemede (Neveu ve diğ., 1987) böyle bir uygulama ile toplanan ortalama ovum sayısı 8.2/siklus ve fertilite oranı %73 bulunmuş ve 20 kadından 6'sında başarılı gebelik sağlanmıştır. **(vii) Uterus myomunu** (diğer adıyla uterus fibroidini veya fibromyomatasını), 4–6 ay süren uygulama ile ufaltırlar ve bunlarla yapılan ilaç tedavisi cerrahi girişimle çıkarmanın alternatifi olabilir. Bu indikasyonda GnRH analogları ile birlikte estrojenik yan tesirleri olmayan bir projestin de verilebilir (medroksiprojesteron asetat gibi). Sözkonusu uygulama hastaları ameliyata hazırlamak için de kullanılabilir; ameliyattan önce üç ay depo goserelin uygulanmasının perioperatif kanamayı azalttığı ve ameliyat süresini kısalttığı saptanmıştır. GnRH analoglarının uterus myomunu ufaltıcı etkinliğinin, myometriyumda ve fibroid dokuda EGF (epidermal büyüme faktörü) reseptörleri ile estrojen ve projesteron reseptörlerinin dansitesini azaltmalarına bağlı olduğu sanılmaktadır. Ayrıca uterus içinde yapılacak cerrahi girişimlerden (endometriyum hiperplazisi gibi) önce **endometriyumu inceltmek** için kullanılır. **(viii)** Hipofizin **GnRH'ye yanıt verme kapasitesini** ölçmek: Hipofizer hipogonadizmi, hipotalamus disfonksiyonuna bağlı olan hipogonadizmden ayırt etmek için test ilacı olarak kullanılırlar.

Yan tesirleri ve kontrindikasyonlar: GnRH analoglarının **yan tesirleri** erkekte testosteron azalması (hipoandrojenizm) ve kadınlarda estrojen azalması (hipoestrojenizm) sonucu meydana gelen ve postmenopozal kadınlarda olana benzeyen **sıcak basması** (hot flushes) vajina kuruması, trabeküler kemiklerin dansitesinde azalma vb.'dir. Erkeklerde sıcak basması yanında, kandaki testosteron düzeyinin azalmasına bağlı olarak libido azalması, impotens, memelerin büyümesi (jinokomasti) ve bazen kişilik değişikliklerine neden olurlar. Seyrek olarak bulantı, kabızlık, periferik ödem ve döküntü yapabilirler. Ciltte gevşeme, saç dökülmesi ve kıl büyümesinin yavaşlamasına bağlı olarak daha seyrek traş olmaya yol açabilirler. Sıcak basması düşük dozda bir projestin ile ve meme büyümesi ağrı yapacak kadar büyükse lokal ışınlama ile tedavi edilebilir.

GnRH analogları ile tedavinin ilk günlerinde başlangıçta geçici olarak gonadotropinlerin salgılanmasını ve bunun sonucu testosteron salgılanmasını artırmaları nedeniyle prostat kanseri ve metastazlarında geçici büyüme (**tümör alevlenmesi,** "tumor flare") sonucu kemik ağrısında artma, uretra tıkanması ve vertebrada metastaz varsa omurilik basısı ile bunlara bağlı ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Tedaviye geçici bir süre antiandrojenik bir ilaç (siproteron asetat ve flutamid gibi) eklenmek suretiyle bu olay önlenebilir. Uzun süreli (6–12 ay) uygulama sonucu vertebralarda hafif ve istatistikçe anlamlı osteoporoz yapabildikleri görülmüştür.

GnRH analogları gebelerde ve emzirenlerde kontrindikedirler; hastanın gebe olmadığını garantilemek için ilk dozun menstrüasyon sırasında veya ondan kısa süre sonra verilmesi tavsiye edilir. Tedaviye başladıktan sonra bir bariyer yöntemi ile 1 ay gebeliğe karşı koruma yapılmalıdır.

GnRH (gonadorelin) reseptör antagonistleri

Hipofizin gonadotropin (FSH ve LH salgılayan gonadotrof hücrelerinde, bu hormonların hipotalamustan gelen gonatdotropin salıverci hormon (GnRH) tarafından salgılanmasının stimüle edilmesine aracılık eden GnRH reseptörlerini yarışma (kompetisyon) suretiyle antagonize eden ilaçlardır. Sonuçta GnRH analoğu ilaçlar gibi fakat farklı bir mekanizmayla gonadotropinlerin salıverilmesini inhibe ederler ve salgılanan gonadotropin miktarın azaltırlar veya salgılanmayı durdururlar. Farmakolojik etki profili onlarınkine benzer. Gonadotropinlerin hedef hücrelerindeki FSH ve LH reseptörlerine dokunmazlar. Bu reseptörlerin dışarıdan ilaç olarak verilen gonadotropinlere duyarlılığını artırırlar.

Bu grupta halen iki ilaç bulunur ve bunlar **setroreliks** ve **ganireliks**'tir. Ciltaltına injeksiyon suretiyle kullanılırlar; ilki alt karın bölgesinde, diğeri tercihan femur bölgesinin üst kısmının dış yüzeyinde cilt altına uygulanır.

Kadınlardaki kısırlığın tedavisiде gonadotropinlerle birlikte uygulanarak ovülasyonu indüklemek için belirli bir programa göre kullanılırlar. Önce 5-6 gün boyunca her gün gonadotropin uygulanarak over stimülasyonu yapılır, sonraki günlerde her gün gonadotropinlere ek olarak setroreliks veya ganireliks injeksiyonu yapılır. İlkinin günlük dozu, 0.25-3 mg, ikincininki 0.25-0.5 mg'dır. İnjeksiyon aynı yere yapılmamalı ve uygulama yerinde lipoatrofi gelişmemesi için yer değiştirilmelidir.

Bulantı, baş ağrısı ve injeksiyon yerinde reaksiyon yapabilirler, aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturabilirler. Gebelikte, enzirenlerde ve belirgin karaciğer ya da böbrek bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdırlar.

4. BÜYÜME HORMONU (SOMATOTROPİN)

Ön hipofizin **eozinofil somatotrof hücreleri** tarafından salgılanan peptid yapılı bir hormondur. Ön hipofizde en bol bulunan hücre türü olan bu hücrelerde sentez edildikten sonra depolanır; ön hipofizin kuru ağırlığının % 4–8'ini depolanmış büyüme hormonu oluşturur. İnsan büyüme hormonu 191 amino asidden oluşan 22.650 dalton molekül ağırlığında bir peptiddir. Memeli türlerinin büyüme hormonlarının yapıları arasında belirgin farklar vardır ve **etki, türe özgül (spesifik)**'tir. Diğer memelilerin büyüme hormonu insanda etkinlik göstermez. Etkinin türe özgül oluşu nedeniyle insanda ilaç olarak kullanılan büyüme hormonu ilk zamanlar postmortem çıkarılan insan hipofizlerinden ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilmiştir; cüceliğin bir yıllık tedavisi için gereken miktar 25–40 insan hipofizinden sağlanmıştır. 1980'lerde DNA rekombinasyonu teknolojisi ile E. coli kültürlerinden bol miktarda insan büyüme hormonu elde edilmeye başlanılmıştır; bu şekilde elde edilen biyosentetik hormon [rekombinant insan büyüme hormonu (recombinant human growth hormone)] 1986'da çeşitli ülkelerde pazarlanmıştır. Bu maddeye **somatropin** adı verilir; amino ucunda ilave bir metionil grubu içerir ve kimyaca **metionil–büyüme hormonu**dur. eskiden kullanılan insan kaynaklı büyüm ehormonu preparatlarının yerini klinik kullanımda somatropin almıştır. Hipofizden ekstraksiyonla elde edilen doğal büyüme hormonu preparatlarının önemli bir sakıncası, olasılıkla bir yavaş virusun (prion'un) yapım sırasında bulaşması sonucu, bu ilacı alanlarda fatal nörodejeneratif bir hastalık olan **Creutzfeldt–Jacob sendromu** gelişmesidir. Bu yüzden epey çocuk ölmüştür. Biyosentetik hormonun bu sakıncası yoktur.

Büyüme hormonunun klinik uygulanmasında dar boğaz teşkil eden üretimle ilgili kısıtlılığın ortadan kalkması ve uzun boylu olmanın çekiciliği biyosentetik hormonun kötüye kullanılması sorununu ortaya çıkarmıştır.

Plazmada büyüme hormonu büyük ve ufak moleküllü büyüme hormonu olmak üzere iki şekilde bulunur. Büyük moleküllü hormonun molekül ağırlığı ufağınınkinin iki katı kadardır.

Vücut doku ve sıvılarındaki büyüme hormonu miktar tayini için kullanılan, **biyoesey veya immünoesey yöntemleri**ne Kitabın 12. Baskısında değiinlmiştir (bkz. s. 1211). Büyüme hormonunun miktarı artık ünite olarak değil, ağırlık (mikrogram) olarak ifade edilir.

Büyüme hormonu salgılanması, hipotalamus tarafından kontrol edilir. Bununla ilgili olarak **iki hipotalamik faktör** salgılanır. Birincisi, **büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH, somatorelin)**'dir; insan GHRH'si hipotalamustan ve akromegali yapan, nadir görülen bir pankreas tümöründen izole edilerek saflaştırılmıştır. GHRH, 44 amino asid rezidüsü içeren ve karboksi ucunda amidlenmiş bir peptiddir. **GHRH analogu olan sermorelin,** büyüme hormonu salıverilmesinin incelenmesinde test ilacı kullanılır. Büyüme hormonu salgılanmasının kontrolunu sağlayan *ikinci faktör,* büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eden faktör (somatotropin release inhibitory factor, SRİF)'tir. Bu son faktöre **somatostatin** adı verilmiştir. Ayrıca kandaki büyüme hormonu düzeyinin artması ve karaciğerden gelen veya lokal oluşan **somatomedin** C **(İGF–I, insülin-benzeri büyüme faktörü I),** hipotalamus ve hipofiz düzeyindeki etkileriyle negatif feedback inhibisyona neden olur. Büyüme hormonu salgılayan hücrelerde bulunan D_2 tipi dopamin reseptörlerinin ilaçlar tarafından aktivasyonu da hormon salgılanmasını inhibe eder. Dopamin agonisti bir ilaç olan **bromokriptin** akromegaliyi tedavi edebilir.

Erişkin erkeklerde günde hipofizden 6–8 darbe ("pulse") halinde ortalama 500 μg kadar hormon salgılandığı kestirilmiştir. Doğumdan sonraki birkaç gün kadınlarda plazmadaki hormon düzeyi çok yüksektir; sonra erişkinlerdeki normal düzeye yakın bir düzeye iner. **Çocuklarda** çeşitli salgılatıcı stimuluslara duyarlık artmıştır ve günlük salgılama miktarı erişkinlerdekinden daha yüksektir. Ayrıca çocuklarda hedef hücrelerin büyüme hormonuna ve somatomedin C'ye duyarlığı, erişkinlerdekine göre yüksektir. **Yaşlılıkta** büyüme hormonu salgılanması azalır; yaşlılarda olağan bir durum olan çizgili kas kitlesininin azalmasının ve buna karşılık yağ dokusu kitlesinin göreli olarak artmasının bu olayla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Büyüme hormonu salgılanması eskiden sanılanın aksine sabit hızda olmaz ve plazmadaki hormon düzeyi iç ve dış çeşitli etkenlere bağlı olarak güniçi veya günden güne değişiklik gösterir. Başlıca **üç türlü stimulus** hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını artırır: (i) **Metabolik stimuluslar:** Hipoglisemiye neden olan çeşitli durumlar salgılamayı artırır. İnsülin injeksiyonu insülinin direkt etkisi sonucu değil, fakat hipoglisemi sonucu salgılamayı artırır. Diğer bir metabolik etken belirli bazı amino asidlerdir; özellikle arjinin verilmesi salgılamada belirgin artma yapar ve i.v. arjinin hidroklorür infüzyonu hipofizin hormon salgılama kapasitesini değerlendirme testi için kullanılır. Glukagon ve vazopresin injeksiyonu da salgılamayı artırır. Katekolaminler α_2 adrenerjik reseptörler aracılığı ile salgılamayı stimüle ederler; fakat beta–reseptör aktivasyonu inhibisyona neden olur. α_2 reseptör agonisti **klonidin** ağızdan test ilacı olarak kullanılabilir. (ii) **Özgül-olmayan (non–spesifik) veya "zararlı" stimuluslar:** Soğuğa maruz kalma, korku ve fiziksel ekzersiz gibi stres yapıcı durumlar da salgılamayı artırır. (iii) **Uyku:** Uykunun derin döneminin (dönem III ve IV'nün) başlangıcında büyüme

hormonu salgılanması artar; REM döneminde ise inhibe edilir (uyku fizyolojisi hakkında ek bilgi için bkz. 60. Konu).

Yüksek dozda glukokortikoid ilaç verilmesi, büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eder. Glukoz tolerans testinde olduğu gibi glukoz yüklemesi yapıldığında, insülin salgılanmasının artması ve bu durumda hipoglisemi oluşamaması nedeniyle büyüme hormonu salgılanması inhibe edilir.

Fizyolojik ve farmakolojik etkileri

Büyüme hormonu, vücutta bütün dokularda hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını ve protein sentezini artırır. Bütün vücut hücrelerini etkilediği için **somatotrop hormon** adı da verilmiştir. En belirgin etkileri kemiklerin uzaması, protein sentezi, yağ ve karbonhidrat metabolizmaları üzerindedir.

Büyüme hormonu, dokuları doğrudan doğruya etkilemez. **Somatomedinler** veya **sülfasyon faktörleri** adı verilen ufak peptidler aracılığıyla etkiler; somatomedinler içinde büyüme hormonunun etkisine aracılık eden en önemli ve belki de tek somatomedin türü **somatomedin C**'dir. Bu maddenin diğer adı, **İGF I** (insulin–like growth factor I, insülin–benzeri büyüme faktörü I)'dir . Diğer bir somatomedin olan İGF II kıkırdak üzerinde daha az etkilidir ve plazmadaki düzeyi büyüme hormonuna daha az bağımlıdır. Büyüme hormonunun etkisi altında belirli organlarda bu faktörlerin sentezi artar. Somatomedinler büyüme hormonunun etkisinin oluşmasında **ikinci ulak** (second messenger) görevi yaparlar. Büyüme hormonu bazı dokuları, bu arada epifiz kıkırdağını, in vitro olarak etkilemediği halde, İGF I etkileyebilir.

Somatomedinlerin vücut sıvılarındaki miktarı biyoeseyle veya radyoreseptör esey yöntemiyle ölçülür. Biyoesey için, sülfat şeklinde verilen radyoaktif kükürdün (^{35}S), kıkırdak dokusuna kondroitin sülfürik asid şeklinde katılmasının hızı veya tritiumla işaretli timidinin hücre çekirdeklerinin DNA'sına katılmasının hızı ölçülür. Somatomedin C bu olayların hızını artırır.

Büyüme hormonu injeksiyonu, plazmada İGF'lerin konsantrasyonunu birkaç saat içinde yükseltir. Bu aracı maddelerin yıkılma hızı görece yavaştır; plazmadaki eliminasyon yarılanma ömürleri 3–4 saat kadardır; halbuki büyüme hormonunun **yardanma ömrü 20 dakika** kadardır.

Büyüme hormonu türe özgül etkinlik gösterdiği halde, İGF'ler böyle bir özellik göstermezler. Bir memeli türünde oluşan İGF'ler diğer türlerde etkili olabilirler. Bu nedenle doğal İGF'lerin ilaç olarak kullanılma potansiyelleri, doğal somatotrop hormona göre daha fazladır.

İGF'ler, karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar başta olmak üzere çeşitli yerlerde sentez edilirler. Büyüme hormonu salgılanmasının **negatif feedback inhibisyonu**na katkıda bulunurlar.

Kemikler üzerindeki etkileri: Boy uzaması yani uzun kemiklerin büyümesi; **epifiz plaklarındaki** kıkırdak hücrelerinin (kondrositlerin) proliferasyonu ve daha sonra diafizial ve epifizial **osifikasyon (kemikleşme) merkezlerindeki** osifikasyon sonucu olur. Hipofizektomi yapılan hayvanlarda epifiz kıkırdak plakları incelir ve epifizial osifikasyon merkezleri atrofiye uğrar. Büyüme hormonu, İGF'ler aracılığı ile epifiz plağındaki hücrelerin proliferasyonuna ve plağın kalınlaşmasına neden olur. Bu olaydan biyoesey testi olarak yararlanılır. Bu etkinin tam olarak oluşması için ortamda **tiroid hormonu**nun bulunması gerekir. Bir görüşe göre İGF'ler kıkırdak dokusundaki ana hücrelerin (stem cells), İGF I'e duyarlı olan ve kıkırdak dokusu proliferasyonuna yönelmiş bulunan kondrositlere dönüşümünü sağlarlar. Puberte sırasında seks hormonu salgılanmasındaki fırlamanın sonucu olarak büyüme hormonu salgılanması artar.

Çocuklarda ve büyümesini tamamlamamış gençlerde hipofizde oluşan tümör nedeniyle aşırı büyüme hormonu salgılanması, aşırı derecede uzama ile kendini gösteren **jigantizme** neden olur. Aynı durum büyüme tamamlandıktan sonra olursa bazı kemiklerin enine büyümesi (periostal büyümesi) ve yumuşak dokuların aşırı çoğalması sonucu **akromegali** denilen durum ortaya çıkar. **Çocuklarda hipofiz hipofonksiyonu** sonucu yeterli miktarda büyüme hormonu salgılanamaması, **hipofizer cücelik** denilen duruma neden olur. Nadir görülen bazı cücelik durumlarında büyüme hormonu salgılanması normal veya artmış olduğu halde hedef hücrelerde hormon reseptörü azalmıştır; bunun sonucu İGF-I oluşması azalır (**Laron cüceliği** gibi).

Protein sentezi: Büyüme hormonu **anabolik etkinlik** gösterir. Hücre çekirdeğini etkilemek suretiyle orada mRNA yapımını ve bunun sonucu ribozomlarda protein sentezini hızlandırır. Amino asidlerin hücreye alımını (uptake'ini) artırır. Vücutta azot bilançosunu pozitifleştirir; hipofizektomili deney hayvanlarına ve hipofizer cücelik bulunan çocuklara büyüme hormonu verilmesi protein sentezindeki artma sonucu azot retansiyonunu artırır, plazmadaki amino asid ve üre konsantrasyonunu azaltır. Büyüme hormonu hücre proliferasyonunu artırarak insan ve deney hayvanlarında çizgili kas kitlesini büyütür. Bu nedenle sporcular veya vücut geliştirmek isteyenler tarafından **doping** için kullanılabilme potansiyeli vardır.

Yağ metabolizması: Yağ dokusu hücrelerinde trigliseridlerin hidrolizini artırarak, büyüme hormonu, **yağların mobilizasyonu**na neden olur. Ciltaltı yağ dokusunu inceltir. Plazmada serbest yağ asidi konsantrasyonunu yükseltir. Açlık sırasında büyüme hormonu salgısının artması, serbest yağ asidi konsantrasyonunu ve hücrelerde yağ asidi oksidasyonunu artırmak suretiyle, azalan glukoz düzeyinin enerji metabolizması üzerindeki olumsuz etkisini telafi eder. Bu duruma plazmada **keton cisimleri** düzeyinin artması eşlik eder.

Karbonhidrat metabolizması: Büyüme hormonu **diyabetojenik etki** yapar. Karaciğerde glikojenolizi stimüle ederek glukoz çıkışını artırır. Dokularda antiinsülinik etki gösterir; insülinin glukoz ütilizasyonunu artırıcı etkisini antagonize eder, glukoz utilizasyonunu azaltır. Sonuç olarak **hiperglisemi** yapar. Öte yandan pankreastan insülin salgılanmasını artırır. Yağ hücrelerine glukoz girişini hızlandırır. Tek bir doz halinde verildiğinde insülin-benzeri

etki gösterebilir ve glisemiyi azaltabilir; fakat uzun süre kullanıldığında daima hiperglisemi yapar. Bazı hayvan türlerinde (köpek gibi) uzun süre büyüme hormonu verilmesinin pankreasın beta hücrelerini tahrip ettiği gösterilmiştir. Büyüme hormonunun hiperglisemik etkisi diyabetli hastalarda, normal deneklerde olduğundan daha belirgindir.

Kullanılışı

Somatropinin kullanılacağı zaman seyreltici sıvı (diluent) içinde çözülecek kuru doz halinde genellikle 3-10 mg ilaç içeren kartuş ("cartridge") viyal ve kalem şeklinde injeksiyonluk preparatları bulunur. Ciltaltına injekte edilir. Seyreltici sıvıda benzil alkol içeren preparatlar yenidoğanda kullanılmaz.

Somatropinin **başlıca indikasyonları:** (i) Çocuklarda büyüme hormonu eksikliği (hipofizer cücelik), (ii) Erişkinlerdeki büyüme hormonu eksikliği, (iii) Kromozom 15'teki kalıtsal bozukluğu bağlı olan ve kaslarda hipotoni, büyüme ve mental gelişme geriliği, obezite ve hipogonadotropik hipogonadizm ile kendini gösteren Prader-Willi sendromu, (iv) Kız bebeklerde iki seks kromozomundan (XX) birinin veya ikisinin kısmi veya tam yokluğuna bağlı kalıtsal bir hastalık olan gonadal disjenezis (Turner sendromu) ve (v) Puberte öncesi dönemdeki çocuklarda gelişen kronik böbrek yetmezliği'dir. (vi) Gebelik (jestasyonel) yaşına göre küçük doğmuş ve 4 yaşma veya yukarısına kadar yeterinc ebüyümememiş kısa boylu cocuklardaki büyüme bozukluğu.

Hipofizer cücelikte, olguların durumuna göre, birkaç yıl süren bir kür uygulanır. Epifizler kapanmışsa kullanılmaz. Büyüme hormonu başlangıçta haftada üç kez, injekte edilir. Haftalık doz hastanın gereksinimine göre ayarlanmak üzere 0.5-0.7 ünite/kg'dır; Turner sendromu varsa 0.6-1 ünite/kg'a çıkarılır. Her seferinde bu dozun 1/3'ü verilir. Genellikle tedavinin ikinci yılında, ayda bir ölçülen boy uzaması ilk yılda olduğundan daha azdır ve dozu artırmak gerekir. Hipofizer cücelik olgularında, büyüme hormonundan başka tirotropin, ACTH ve gonadotropinlerin salgılanması da yetersiz olduğundan başlangıçtan itibaren **tiroid hormonu ve glukokortikoid** ilaç verilir. Gonadotropinlerin eksikliğini telafi etmek için erkeklerde **oral androjenlerin** ve kızlarda **oral estrojenlerin** tedaviye ilavesi gerekir; fakat bu seks hormonları başlangıçtan itibaren değil, boy uzaması yeterli bir düzeye eriştikten sonra tedavinin ileri döneminde uygulanırlar.

Yukarıda sayılan, çocuklardaki büyüme bozukluklarında somatropin tedavisi bu alanda deneyimli bir pediatrik endokrinoloji uzmanı tarafından başlatılmalı ve yönetilmelidir.

Erişkinlerdeki lineer büyümenin tamamlanmasından sonra, fakat 25 yaştan önce gelişen **büyüme hormonu eksikliğinin tedavisi** için 3 kritere göre karar verilir: (i) uygun yöntemlerle tanısı yapılan ağır büyüme hormonu eksikliği, (ii) özgül anket formları ile kanıtlanmış yaşam kalitesinde bozulma ve (iii) diğer bir ön hipofiz hormonu eksikliği için önceden beri tedavi altında olma.

Büyüme hormonu ile tedavi sırasında plazmada hormona karşı antikor oluştuğu gösterilmiştir; fakat bu durum hormon etkisine karşı tolerans oluşmasına neden olmaz. Başlıca **yan tesirleri** injeksiyon yerinde şişme ve ağrı oluşması ve alerjik reaksiyonlardır.

Biyosentetik büyüme hormonu prepatı olan somatropin'in pazarlanmasından sonra büyüme hormonu müstahzarlarının bollaşması, bu maddenin boy uzatma ilacı olarak, anabolik ilaç olarak ve atletlerde kas kitlesini ve fiziksel performansı artırıcı (doping ilacı) olarak ve süt üretimi yetersiz emziren kadınlarda süt üretimini artırmak için kötüye kullanılmasına yol açmıştır. Ancak somatropin preparatları da, daha önceki doğal kaynaklı preparatlar gibi pahalı ilaçlardır. Bir yıllık uygulamanın maliyeti (A.B.D.'de 10.000–20.000 dolar) çok yüksektir. Geri-ödeme olanağı kötüye kullanılmazsa bu durum, hormonun kötüye kullanılmasını önemli ölçüde önleyebilir.

Büyüme hormonu reseptör antagonisti

Bu grupta halen tıbbi kullanıma girmiş tek ilaç genetik olarak değiştirilmiş bir insan büyüme hormonu analoğu olan **pegvisomant**'tır. Ön hipofize yönelik cerrahi girişime ve/veya ışınlamaya ya da somatostatin analogları ile tedaviye yanıt vermeyen akromegali olgularının tedavisinde ciltaltına injeksiyonla 80 mg'lık başlangıç dozundan sonra günde 10 mg ile başlanan ve giderek 30 mg'a kadar yükseltilen idame dozunda kullanılır. Mide-barsak bozukluğu, karaciğer bozukluğu, glukoz ve lipid metabolizmasında bozukluk ve kemik iliği depresyonu yapabilir. Gebelerde ve emzirenlerde kullanılmaz.

5. SOMATOSTATİN ANALOGLARI

Hipotalamusta eminentia media'nın dış tabakasındaki akson uçlarından salgılanan ve hipofizden büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eden **somatostatin–14,** 14 amino asidli bir peptiddir. Büyüme hormonundan başka, TRH ile stimüle edilen TSH salgılanmasını da inhibe eder; fakat somatostatin'in, TSH salgılanmasının fizyolojik kontroluna bir katkısının olup olmadığı bilinmemektedir.

Yapısı (amino asid dizisi) tamamiyle aydınlatılmış ve sentezi yapılmıştır. Hipotalamusta somatostatin salgılayan nöronlarda, hormonun prekürsörü olan pro–somatostatin bulunur. Somatostatin'in diğer türü olan ve 28 amino asid rezidüsü içeren **oktakozapeptid şekli** gastrointestinal kanal çeperinde ve pankreastaki delta hücrelerinde bulunur. Buna **somatostatin–28** veya **intestinal somatostatin** adı verilir. Somatostatin–14 ve somatostatin–28 aynı tür etkiler oluşturur.

İlaç olarak somatostatin'in, barsak ve diğer yerlerde proteolitik yıkılmaya dayanıklı stabil sentetik siklik **oktapeptid analogları olan oktreotid asetat** ve **lanreotid asetat** kullanılır. Somatostatin kullanılmaz.

Somatostatin, beyinde nöromodülatör ve nörotransmiter olarak belirli yerlerdeki akson uçlarından salıverilir. Yukarıda belirtildiği gibi hipotalamohipofizeal portal sistem içine bir hipotalamik nörohormon olarak salgılanır. Periferde mide –barsak kanalı çeperindeki ve pankreastaki parakrin hücrelerden ve bunlardan kaynak alan gastroenteropankreatik tümörlerden (karsinoid dahil) lokal hormon

olarak salıverilir. Ayrıca barsakta myenterik pleksusta, barsakta ilişkili lenfoid dokular (GALT, gut associated lumphoid tissue) dahil çeşitli lenfoid yapılarda, adrenal medullada ve sempatik gangliyonlarda nöromediyatör olarak somatostatin salıveren somatostatinerjik sinir uçları bulunur.

Somatostatin reseptörleri oktreotid ve seglitid gibi stabil analoglara yüksek afinite gösteren **SRİF$_1$** (veya SS$_1$) reseptörleri ve onlara düşük afinite gösteren **SRİF$_2$** (veya SS$_2$) reseptörleri olarak iki ana gruba ayrılırlar. Bunların herbirinin alt-tipleri vardır (bkz. 12. Baskı, s. 1214). Bu alt-tiplerden, halen **sadece SST$_2$'nin** fizyolojik işlevleri olan bir reseptör olduğu kanıtlanmıştır. Cyanamid 154806 maddesi bunun selektif antagonisti ve oktreotid, lanreotid, seglitid selektif agonistidir. SS reseptörleri vücutta yaygın bir dağılım gösterirler. Beyin, adenohipofiz ve periferde somatostatin sentez edip salıveren yapılarla ilişkili hücreler ve dokulardan başka, gastroenteropankreatik tümörler dahil nöroendokrin kaynaklı tümörlerde, beyin, meme, böbrek, akciğer, meninks ve glia hücresi tümörlerinde ve lenfomalarda da yoğun şekilde eksprese edilirler. Bütün SS reseptör alt-tipleri heptahelikal yapıdadır ve adenilil siklazla $G_{i/o}$ türü G proteini aracılığı ile negatif şekilde kenetlenmiştir. Bazı yerlerde fosfotirozin fosfataz ile kenetlenerek onu aktive ederler. Bu durum; büyüme faktörleri gibi tirozin kinaz türlerinin büyümeyi, hücre proliferasyonunu ve tümör promosyonunu artırıcı etkinliğinin somatostain tarafından antagonize edilmesini açıklayabilir.

Fizyolojik ve farmakolojik etkileri: Somatostatin ve analogları, pankreastan insülin ve glukagon salgılanmasını, pankreasın ekzokrin salgılarını ve ayrıca mide mukozasından gastrin salgılanmasını ve dolayısıyla asid salgılanmasını inhibe ederler; pepsin salgılanmasını da azaltırlar. İnce barsaktan **besin absorpsiyonunu azaltırlar.** Somatostatin'in mide ve pankreasın ekzokrin ve endokrin salgılarını inhibe etmesi hiç olmazsa kısmen inhibitör G proteini aracılığı ile adenilil siklazı inhibe etmesine bağlıdır; bu durum midede gösterilmiştir. **Mide mukozasında** somatostatin salıveren parakrin hücreler vardır ve yanıbaşlarındaki gastrin salgılayan G hücrelerini ve histamin salıveren hücreleri inhibe ederler; böylece midenin asid salgısını azaltırlar. Bu parakrin hücreler, **parasempatik innervasyona** sahiptirler ve onun tarafından inhibe edilirler (bkz. 95. Konu). Somatostatin'in barsakta myenterik pleksustan kalkan enteropankreatik refleksi bloke etmesinin, pankreas salgılarının inhibisyonuna katkısı olabilir. Somatostatin mide ve barsak motilitesini inhibe eder. Barsak lumenine gelen yağların refleks olarak mide asid salgısını inhibe etmesine aracılık eder. Somatostatin mide ve barsak çeperinin damarları üzerinde güçlü **vazokonstriktör etki** yapar. Splanknik damar yatağında kan akımını azaltır; gastrin, sekretin, kolesisitokinin ve VİP gibi vazodilatör barsak hormonlarının vasküler etkisini antagonize edebilir. Terapötik dozlarda sistemik damar rezistansı üzerinde (splanknik damar yatağı hariç) etkisiz veya minimal etkilidir. Hepatik ven basıncı gradientine dokunmaz.

Somatostatin ve analogları, normal ve tümoral dokulardan büyüme faktörü salgılamasını inhibe eder. Bu nedenle ve yukarıda açıklanan fosfotirozin fosfatazı stimüle edici etkinliği nedeniyle **antiproliferatif ve antitümoral etkinlik** gösterir. Yukarı belirtilen birçok tümör çeşidinde hücrelerde yoğun şekilde somatostatin reseptörü eksprese edilir Somatostatinin dimetilbenzantrasen ve benzeri karsinojenlerle yapılan hayvan karsinojenezisi deneylerinde **tümör promosyonunu inhibe ettiği** bulunmuştur. Premalign lezyonlardaki displastik hücrelerde **apoptozisi indükler.** Lenfoid dokularda immunoglobulinlerin üretimi ve hücre proliferasyonunu inhibe eder. Öte yandan doğal "öldürücü" (killer cell) NK hücre çoğalmasını inhibe etmesi nedeniyle, egemen antitümoral etkisi yanında, tümör gelişmesini artırabilme potansiyeli de vardır.

Somatostatin analoglarının başlıca kullanılış yerleri: Akromegalinin ve gastropankreotik endokrin tümörlerin tedavisi ve yukarı gastrointestinal kanaldaki kanamaların durdurulmasıdır. Somatostatin'in plazmada **eliminasyon yarılanma ömrü çok kısa,** (1–2 dakika) olduğundan, **devamlı i.v. infüzyon** suretiyle verilmesi gerekir. İlaç olarak onun yerini oktreotid ve lanreotid gibi iki analogu almıştır. Akromegalili hastalarda büyüme hormonu düzeyini belirgin derecede azaltır; fakat uzun süreli yararı belli değildir.

Mide ve duodenum kanamalarında genellikle bir histamin H_2–reseptör blokörü veya proton pompası inhibitörü ilaç ile birlikte kullanılırlar. Bu tür kanamalar peptik ülserli hastalarda veya glukokortikoidlerle ya da aspirin ve benzeri antiinflamatuvar ilaçlarla uzun süreli tedavi sırasında görece sık görülür. Somatostatin'in ve analoglarının bu indikasyondaki terapötik etkinliği, mide asid ve pepsin salgılanmasını inhibe etmelerine, mukus salgılanmasını artırmalarına, vazokonstriksiyon yapmasına ve mide–barsak motilitesini azaltmalarına bağlıdır. Sirozlu hastalarda portal hipertansiyona bağlı olarak özofagusun alt kısmında gelişen varislerin kanamasını, splanknik damar yatağında yaptığı selektif vazokonstriksiyon sonucu portal kan akımının hızını azaltmaları nedeniyle durdururlar. Bu indikasyonda vazopresin kadar etkilidir ve ondan daha az yan tesir oluşturur. Ancak peptik ülser kanamalarında etkinliği fazla değildir.

Somatostatin analogları, **gastroenteropankreatik endokrin tümörler** olan, VİP salgılayan tümörlerin (vipomaların), insülinomanın, adacık hücresi–tipi nöroendokrin kanserlerin, glukagonoma ve özellikle karsinoid tümörün tedavisinde kullanılır. Bu tümörlerden hormon ve otakoidlerin salgılanmasını inhibe eder ve bunlara bağlı belirtileri düzeltir. Bunlar, nadir görülen tümörlerdir. Lanreotid tiroid tümörlerinin tedavisi için onaylanmıştır.

Oktreotid pankreas cerrahisinin ardından ortaya çıkacak bazı komplikasyonların önlenmesi için ve yaşlılarda uygulanan palyatif tedavide kusmayı azaltmak için kullanılabilir.

Somatostatin analoglarının önemli bir **sakıncası** vardır. Etkileri özgül değildir. İstenilen etkileri (büyüme hormonu salgılanmasının inhibisyonu, asid salgılanmasının azaltılması vb. gibi) yanında istenmiyen etkiler de yapar; bunlar arasında insülin salgılanmasının inhibisyonu sonucu postprandinal (yemek sonrası) glukoz toleransını bozması ve barsaktan yağ ve diğer besin maddelerin absorpsiyonunu bozmaları (malabsorpsiyon) bulunur. Bunun sonu-

cu diyare, steatore, geğirme ve flatulans yaparlar. Uzun süreli uygulamada bunlar sorun yaratabilirler.

Oktreotid asetat: Sentetik, somatostatin analoğu siklik bir oktapeptid'in asetik asid esteridir. Sekiz amino asidlik peptid zinciri, doğal somatostatin ile kısmi bir homoloji gösterir. Somatostatin etkinliği için esas olan 4 amino asidlik Fen–Tri–Liz–Tre segmentini içerir. Farmakolojik etki kalıbı, nitelik bakımından somatostatininki gibidir; ancak ona göre çok daha uzun etki yapar. Etkinin uzaması, vücutta hidrolitik enzimlere dayanıklılığının artırılmış olmasına bağlıdır; bu durum, molekülün N ucuna alanin yerine D–fenilanin ve C ucuna karboksil grubu yerine bir amino alkol grubu koymak suretiyle sağlanmıştır. İntravenöz verildiğinde plazmadaki yarılanma ömrü 72–98 dakikadır ve ciltatma verildiğinde biraz daha uzundur. Sıçanlarda büyüme hormonu, glukagon ve insülin salgılarını inhibe edici etkisi bakımından etki gücü, somatostini–14'e göre fazladır. Ona göre daha selektif bir etkinlik gösterir.

Oktreotid asetat, yukarıda belirtilen gastroenteropankreatik endokrin tümörlerle akromegalinin tedavisinde kullanılır. Akromegaliye karşı bromokriptine kıyasla daha fazla etkilidir. **Gastroenteropankreatik endokrin tümörlerin tedavisi** için başlangıçta 50 μg dozunda ciltaltına günde bir veya iki kez infüze edilir; doz giderek günde 3 kez 500 μg'a kadar artırılabilir. **Akromegalide** başlangıç dozu günde 2 veya 3 kez 100 μg'dır. Bu indikasyonlarda oktreotid asetatın ciltaltına uygulanan uzun etkili **depo preparatı** da vardır ve 2-4 haftada bir injekte edilir. **İnsülinoma** olgularında; insülin salgılanması üzerindeki azaltıcı etkisi zayıf fakat, büyüme hormonu ve glukagon gibi antiinsülinik hormonlar üzerindeki azaltıcı etkisi güçlü olduğundan **hipoglisemiye** neden olur. Sirozlu hastalarda portal hipertansiyona ve komplikasyonlarına etkisizdir.

En sık görülen yan tesirleri injeksiyon yerinde lokal ağrı ve batma ve gastrointestinal bozukluklardır (iştahsızlık, bulantı ve kusma, feçesin yumuşaması, yağ absorpsiyonunun azalması ve steatore gibi). Lokal reaksiyon ampul sıvısının tahriş edici asetik asid içermesine bağlıdır. Gastrointestinal yan tesirler hastaların yaklaşık %30'unda görülmüştür. Kolesistokinin salgılanmasını baskıladığı için safra kesesi "tenbelliği"ne bağlı olarak sematostatin analogları ile uzun süreli tedavi safra taşı insidensini artırabilir. Ayrıca uzun süreli tedaviden sonra bu ilaçların kesilmesi safra koliği ve pankreatite neden olabilir. Büyüme hormonu salgılayan hipofiz tümörleri somatostatin analogları ile tedavi sırasında büyüyebilirler, çevrelerine baskı yaparak ciddi komplikasyonlara (kiazmaya baskı sosnucu görme alanı defektleri oluşması gibi) neden olabilirler; hastaların tümör büyümesi, bakımından izlenmesi gerekir.

6. PROLAKTİN VE PROLAKTİN SALGILANMASINI İNHİBE EDEN İLAÇLAR

Prolaktin

Ön hipofiz laktotrof hücreleri tarafından salgılanan ve yapıca büyüme hormonuna çok benzeyen peptid yapılı bir hormondur. Sözkonusu hücreler ön hipofizdeki hücrelerin % 25'e kadar varabilen bir kısmını oluştururlar. İleri derecede saflaştırılmış büyüme hormonu preparatlarının bile belirgin prolaktin etkinliği göstermesi ve prolaktin preparatlarının büyüme hormonununkilere benzer etkilerinin bulunması nedeniyle, 1970 yılına kadar prolaktin'in ayrı bir hormon olmadığı sanılmıştır. İmmünoesey yöntemi ile bu iki hormonu ayırt etmek mümkün olmuştur. İnsan prolaktini 23 kilodalton molekül ağırlığında ve 198 amino asidden oluşan lineer bir peptiddir.

Ön hipofizden başka, gebelerde plasentadan da prolaktin–benzeri bir hormon salgılanır. **İnsan plasental laktojeni veya insan koryonik somatomamotropini** ya da diğer adlar verilen bu hormon, hipofizer kaynaklı analoğu gibi büyüme hormonu etkinliği de gösterir.

Etkileri: Prolaktin'in insanda en önemli fonksiyonu, **gebelik sırasında meme bezlerinin laktasyon** (süt salgılama) **için hazırlanması** ve **postpartum dönemde laktasyonun başlatılması** ve **sürdürülmesidir.** Doğumdan sonra, plasentanın çıkmasıyla estrojen ve projesteron düzeyleri hızlı bir şekilde düşmesi, prolaktin salgılanmasında hızlı bir artmaya neden olur. Diğer hormonlar (estrojenler, projesteron, glukokortikoidler, tiroksin ve insülin) süt salgısının sürdürülmesinde prolaktine yardımcı rol oynarlar. Prolaktin meme asinus (alveolus) hücrelerinde salgı granüllerinin sayısını artırır ve onların salıverilmesini stimüle eder. Prolaktin'in devamlı olarak ve fazla miktarda salgılanması laktasyonun sürdürülmesi için esastır ve prolaktin salgılanmasının herhangi bir nedenle kesilmesi laktasyonda durmaya neden olur. Doğumdan sonra meme başının taktil uyarılara (dokunmaya) duyarlığı artar. Bebek meme emmeye başladığı zaman, meme başından kalkan nöroendokrin bir refleksle ön hipofizden prolaktin salgılanması daha da artar ve ayrıca nörohipofizden refleks oksitosin salgılanması da olur. Oksitosin meme alveol ve duktuslarını çevreleyen myoepitelyal hücreleri kasarak emme esnasında sütün dışarı atılmasını mekanik olarak sağlar. Eğer emmeye bağlı refleks doğumdan sonra kısa bir süre içinde başlatılmamışsa, daha sonra hiç başlatılamaz ve bebeği emzirmek mümkün olmaz. Meme ile beslemeye bir süre ara verilirse refleks giderek kaybolur. Bu nedenle tekrar meme ile beslemeye başlanacaksa, 3–4 günden daha fazla ara verilmemelidir. Bu sürenin ötesinde bir ara vermek gerektiğinde meme başını aralıklı olarak parmakla sağmak refleksin kaybını önler. Meme ile besleme birden kesilmişse süt üretimi çabuk durmayacağı için meme süt ile şişebilir. Prolaktin, meme bezlerinin duktus ve özellikle asinuslarındaki epitel hücrelerinin proliferasyonunda ve farklılaşmasında da rol oynar. Prolaktin'in meme bezleri ile ilgili bütün bu etkileri meme bezinden hazırlanan in vitro doku preparatlarında da gösterilmiştir. Prolaktin'in aşırı salgılanması halinde ortaya çıkan bir etkisi, ön hipofizdeki gonadotrof hücrelerde **FSH ve LH üretimini ve salgılanmasını inhibe etmesidir.** Bu nedenle hiperprolaktinemi durumlarında kadınlarda amenore ve erkeklerde libido azalması, impotens, oligospermi ve kısırlık gelişir. Aynı nedenle **doğumdan sonra emzirme**, gebe kalmayı önleyebilir yani kontraseptif etki yapar.

Prolaktin, meme bezlerinin epitel hücrelerinde mRNA sentezini artırır; buna bağlı olarak **süt proteinlerinin ya-**

pımını hızlandırır ve laktoz sentezi ile ilgili enzimleri indükler. Hücrede sAMP düzeyini artırmaz; fakat varolan bu nukleotidin etkinliğini artırır.

Prolaktin, büyüme hormonu gibi, hipofiz hipofonksiyonuna bağlı büyüme geriliğinde artmış olan azot itrahını azaltır ve **azot retansiyonu** yapar. Balıklar ve kuşlar gibi aşağı vertebralılarda kuluçkaya yatmaya ve yavru bakımına yönelik davranış kalıbı oluşturur.

Prolaktin rodentlerde LH'ye benzer etkinlik gösterir ve corpus luteum'un idamesini sağlar. Bu nedenle prolaktin'e eskiden **luteotrop hormon** adı da verilmiştir. İnsanda böyle bir etkisinin olmadığı sanılmaktadır. Ancak maymunların overlerinde prolaktin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Maymunlarda bromokriptin verilerek prolaktin salgısının azaltılması, corpus luteum'un atrofisine ve projesteron salgılanmasının azalmasına neden olur.

Prolaktin'in **immünopermisif bir hormon** olarak etki yaptığı ve vücutta immün sistemin düzenlenmesine katkıda bulunduğu sanılmaktadır. Hipofizektomi veya bromokriptin verilmesi sonucu prolaktin düzeyinin düşmesi, deney hayvanlarında bağışıklığın baskılanmasına (immünosüpresyona) yol açarak ciltte gecikmiş hipersensitivite oluşmasını inhibe eder. Bu olay dışardan prolaktin injekte edilerek tersine çevrilebilir.

Salgılanması: Prolaktin'in kadın ve erkeklerde, plazmada devamlı olarak bulunduğu radyoimmünoesey yöntemi ile gösterilmiştir. Plazmadaki düzeyi **güniçi ritm** gösterir. Gebelik sırasında plazma düzeyi yükselir, yükselme doğumdan sonra doruğa erişir. Bebeğin emzirilmesi sırasında plazmadaki prolaktin düzeyi geçici olarak yükselir; postpartum dönemde meme başlarının emilmesi, prolaktin salgılanmasına neden olan en güçlü ve en spesifik uyarıyı oluşturur; bu sırada arka hipofizden salıverilmesi artan oksitosin de prolaktin salgısının artmasına katkıda bulunur. Bu dönemde emzirme olmasa da bazal prolaktin düzeyi yüksektir. Orgazm, uyku, ekzersiz ve stres insanlarda prolaktin salgısını artıran diğer durumlardır.

Ön hipofizden prolaktin salgılanması **hipotalamus tarafından kontrol edilir.** Kontrolu sağlayan esas faktör, prolaktin inhibe edici faktördür (PİF). Bu maddenin **dopamin** olduğu anlaşılmıştır. Dopamin ve dopamin agonisti maddelerin, ön hipofizden prolaktin salgılanmasını inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu maddeler arasında biri **bromokriptin,** daha uzun etkili bir diğer ergot türevi olan **kabergolin** ve sentetik bir ilaç olan **kinagolid** bulunur. Bu üç ilaç hiperprolaktineminin tedavisinde kullanılır.

Hipotalamusun, prolaktin salgılanması üzerindeki egemen etkisinin inhibisyon olduğu sanılmaktadır. Nitekim deney hayvanlarında hipofiz sapının kesilmesi prolaktin salgılanmasını ve plazma düzeyini artırır. Dopaminden başka, hipotalamustan prolaktin salıverilmesini inhibe eden peptidik bir faktörün ("peptidic prolactin–inhibiting factor") varlığı gösterilmiştir. Bunun pro–GnRH'den oluşan, **GnRH'ye eşlik eden peptid** (GAP) olması olasıdır.

Hipotalamustan salgılanan **çeşitli prolaktin salıverici faktörler** de prolaktin salgılanmasının kontroluna katkıda bulunurlar. Bu faktörlerden biri hipotalamustaki oksitosinerjik sinirlerden salıverilen ve portal sistem içinde ön hipofize ulaşan **oksitosin**dir; oksitosin antiserumunun injeksiyonu stimüle edilmiş prolaktin salgılanmasını azaltır. **Diğer prolaktin salıverici faktörler** arasında hipotalamustan salıverilen **VİP** (vazoaktif intestinal polipeptid), **PHİ** (peptid histidin izolösin), **anjiotensin II, P maddesi, nörotensin** ve aşağıda değinilen **TRH** bulunur. Estrojenler, prolaktin salgılayan hücrelerin, adı geçen faktörlere duyarlığını artırarak prolaktin salgılanmasını artırırlar. Estrojenlerin bu etkisi geç (1 haftada) oluşur. Ön hipofizde prolaktin salgılayan hücrelerde estrojenler mitoz etkinliğini, bu hücrelerin sayısını ve büyüklüğünü de artırırlar. Gebelikte olduğu gibi aşırı estrojen salgılanması veya estrojen ilaç tedavisi, prolaktinoma şeklindeki hipofiz adenomlarının büyümesine ve çevresini sıkıştırarak bozukluklar oluşturmasına neden olur. TRH de prolaktin salgılanmasını stimüle eder; bunun normal durumda fizyolojik öneminin olmadığı sanılmaktadır. Bazı hipotiroidizm olgularında aşırı prolaktin salgılanması, TRH salgılanmasının artmasına bağlı olabilir. Hipotalamusta prolaktin salgılanmasının kontrolu ile görevli nöronlar, serotonerjik bir yolak tarafından modüle edilirler. Serotonerjik stimülasyon, prolaktin salgılanmasını artırır.

Hipofiz adenomlarında olduğu gibi, aşırı prolaktin salgılanması ve buna bağlı **hiperprolaktinemi,** kadınlarda oligomenore ve amenoreye, galaktoreye ve hirsutizme neden olur. Galaktoreden yakınan kadınların yaklaşık yarısında hiperprolaktinemi bulunduğu ve hiperprolaktinemili kadınların % 70'inde galaktore oluştuğu saptanmıştır. Aşırı miktarda salgılanan prolaktin'in ön hipofizden **gonadotropinlerin salgılanmasını** ve ayrıca direkt etkisiyle overlerde steroidojenezi **inhibe etmesi** nedeniyle, **hiperprolaktinemi olgularında** gonadotropinlerin plazma düzeyinin genellikle azaldığı bulunmuştur. Azalmanın özellikle LH düzeyinde olduğu, LH/FSH oranının düşmüş olduğu (pubertal kalıp) ve estrojenlerin LH salıverilmesi üzerinde ovülasyondan hemen önce yaptıkları pozitif feedback etkinin (bkz. 82. Konu) ortadan kalktığı saptanmıştır.

Farmakolojik yönü: Prolaktin'in ilaç olarak kullanılmak üzere çıkarılmış bir müstahzarı yoktur. Koyundan hazırlanan prolaktin preparatları insanda araştırma amacıyla kullanılırlar. Prolaktinin halen terapötik ilaç olarak değeri yoktur.

Sıçan ve farelerde uzun süre prolaktin injeksiyonu meme kanseri sıklığını artırır. İnsanlarda su ve tuz tutulmasına neden olduğu saptanmıştır.

Prolaktin'in farmakoloji yönünden önemli bir yanı, bazı ilaçların bu hormonun ön hipofizden salgılanmasını artırarak **galaktoreye neden olmalarıdır.** Bu yan tesiri gösteren ilaçlar dopamin reseptörlerini bloke eden veya sinir uçlarından dopamin salıverilmesi azaltan ilaçlardır. Bunlar arasında fenotiazin ya da butirofenon türevi veya diğer tür **nöroleptik ilaçlar, metoklopramid, klonidin, rezerpin ve metildopa** bulunur. Estrojenler, yukarıda belirtildiği gibi yüksek dozlar hariç prolaktin salgılanmasını artırırlar. Opioid ilaçlar da prolaktin salgılanmasını artırabilirler. Bir nöroleptik ilaç olan sulpirid'in bebeğini emzirmek isteyen, fakat süt verimi düşük olan kadınlarda laktasyonu yeterli düzeye çıkardığı bildirilmiştir.

Prolaktin salgılanmasını inhibe eden ilaçlar

Bromokriptin mezilat: Doğal bir ergot alkaloidi olan ergokriptinin bromlu sentetik türevidir. Dopamin D_2 reseptörleri üzerinde güçlü bir agonistik etki gösterir. Endokrinolojide kullanılışı ile ilişkili önemli bir etkisi **ön hipofizde** prolaktin salgılayan hücrelerin dopamin reseptörlerini aktive ederek prolaktin salgılanmasını inhibe etmesidir. Aynı etkinliği büyüme hormonu salgılayan hücrelerde de yapar ve bu hormonun da salgılanmasını inhibe eder. Kadınlarda ve erkeklerde **hiperprolaktinemi ve ona bağlı hipogonadizm ve kısırlığın tedavisinde** en fazla kullanılan ilaçtır. Parkinson hastalığında kullanılışına 69. Konuda değinilmiştir.

Bromokriptin beyinde ve bu arada dopaminerjik sinir yolakları ile ilgili önemli bir yapı olan striatumda nöronların dopaminerjik reseptörlerini aktive eder. Aynı etkinliği **periferde adrenerjik kavşaklarda** presinaptik dopamin reseptörleri üzerinde de gösterir.

Bromokriptin'in **endokrinolojide** halen yerleşmiş olan **üç kullanılış yeri,** prolaktin salgılayan hipofiz adenomlarının (prolaktinomanın), galaktorenin ve akromegalinin tedavisidir. Nörolojide Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılmış ise de, ayrıca postpartum laktasyonun kesilmesi için kullanılır.

Hipofiz adenomlarında bromokriptin tedavisi sadece hiperprolaktinemiyi düzeltmez; fakat aynı zamanda tümörün küçülmesine de neden olur. Kadınlarda ve erkeklerde **hiperprolaktinemiye bağlı kısırlığın,** bromokriptin ile tedavisinden sonra menstrüel siklus ve ovülasyon başlar ve kadın gebe kalabilir. Öte yandan, kadınlarda **prolaktinoma,** gebelik sırasında büyüme gösterir; bu durum optik kiazmayı sıkıştırarak ve ayrıca hipofiz dolaşımını bozarak tehlike yaratabilir. Prolaktinoma tedavisi için bromokriptin başlangıçta yatarken 1-1.25 mg verilir; doz giderek artırılır ve 6 saatte bir 5 mg'a çıkmak gerekebilir. Bromokriptin tedavisi, gebelik sırasında tümörün büyümesini azaltabilir; fakat tamamiyle önlemez. Bu nedenle tedavi altındaki hastaların gebeliği önlemeleri ve bu amaçla hormonal-olmayan yöntemleri kullanmaları tavsiye edilir. **Akromegali** olgularında bromokriptin'in terapötik etkinliği fazla değildir; diğer tedavi yöntemlerine yardımcı olarak kullanılabilir.

Bromokriptin, postpartum doğum-sonrası veya aborsiyondan sonraki **laktasyonun önlenmesi** (başlatılmaması) veya başlamış laktasyonun **kesilmesi** (durdurulması) için, doğum veya düşük yapmış ve hipertansiyon, koroner kalp hastalığı veya epilepsi gibi durumları olmayan kadınlarda kullanılabilir. Bunun için günde ağızdan 1.25 mg ile başlanır ve günlük doz giderek 5 mg'a çıkartılır; uygulama süresi 10 gündür. Postpartum laktasyon bebek emzirilmediği takdirde birkaç haftada kendiliğinden kesilir; genelde bromokriptin veya benzeri ilaçla tedavisi gerekmeyebilir. Ancak, meme angorjmanı ve buna bağlı meme ağrısı sorun yaratır; bunun için ağrı kesici olarak aspirin veya başka bir NSAİİ ilaç verilir. Laktasyon, tedaviye başlandıktan kısa bir süre sonra ortadan kalkar; meme angorjmanı ve ağrısı kaybolur. Tedavi kesildikten sonra "rebound laktasyon" insidensi düşüktür.

Bromokriptin, hiperprolaktinemi ve ona eşlik eden ikincil hipogonadizm belirtileri olan olgularda ağız yolundan veya i.m. uygulanır. Başlangıçta 2–3 gün süre ile gece yatarken alınmak üzere günde bir kez 2.5 mg ağız yolundan verilir. Doz gün aşırı 2.5 mg artırılmak suretiyle yeterli idame düzeyine çıkarılır. Gün içindeki dozların yemekte alınması tavsiye edilir. Hiperprolaktinemiye bağlı klinik durumlarda idame dozu olarak günde 2 veya 3 kez 2.5 mg dozunda verilmesi genellikle yeterlidir. **Akromegali** tedavisinde kısıtlı bir değeri vardır ve yüksek dozda (günde 20 mg'a kadar) verilmesi gerekir.

Bromokriptin'in en sık görülen **yan tesirleri** bulantı, kusma, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyondur. Bu yan tesirler tedavinin başlangıcında daha sık görülürler; sonra dozun artırılmasına karşın azalabilirler. Yüksek dozda, kabızlık, ağız kuruluğu, baş ağrısı, damar spazmı, halüsinasyonlar ve diğer psikotik reaksiyonlar, bacak krampı ve alkole dayançsızlık yaptığı bildirilmiştir.

Bromokriptin, kabergolin ve artık hiperprolaktinoma tedavisinde kullanılmayan lizurid ergot türevi dopamin agonistleridir. Bunların belirli ortak yan tesirleri vardır. Bunlar, akciğer, plevra ve perikardda, retperitoneal dokuda fibrozis, kalpte valvulopati (kalp kapakçığı bozuklukları) yapmaları, gündüz gelen ve ani başlayan uyku nöbeti, ortostatik hipotansiyon, impuls kontrol bozukluğu (hiperseksüalite, libido artması, patolojik kumar eğilimi, aşırı yeme gibi) yapmalarıdır.

Bromokriptin ve kaber golim plevra ve perikardda efüzyon (sıvı toplanması) yapabilirler. Yüksek dozda beyinde aşırı dopaminerjik stimülasyona bağlı olarak psikomotor eksitansyon, konfüzyon ve psikotik reaksiyon yapabilirler.

Bromokriptin gebelik, peptik ülser, koroner kalp hastalığı hipertansiyon, periferik arter hastalığı ve diğer vasküler hastalıklarda kontrindikedir. Kısır kadınların tedavisinde kullanılırken gebeliğin gerçekleştiği anlaşıldığında kesilmelidir.

Kabergolin: Yapıca ve farmakolojik etki profili bakımından bromokriptine benzeyen **daha uzun etki süreli** bir ilaçtır. Hiperprolaktinemi tedavisinde haftada 1 veya 2 kez ağızdan 0.5 mg alınır; gerekirse doz artırılır. Başlamış postpartum laktasyonun baskılanması için iki gün boyunca 12 saatte bir ağızdan 0.25 mg ve laktasyonun önlenmesi (başlatılmaması) için doğumdan sonraki ilk gün ağızdan 1 mg tek doz verilir. Yan tesirleri bromokriptininkilere benzer. Bromokriptin ve kabergolinin Parkinson hastalığında kullanılışına 69. Konuda değinilmiştir.

Kinagolid: Dopaminerjik etki profili bakımından bromokriptine benzer; gravimetrik etki gücü daha yüksektir. Yapıca ergot türevi değildir. Yan tesir profili farklıdır. Yukarıda ergüt türevi ilaçlar için belirtilen fibrotik reaksiyon ve kalpte valvülopati yapma riski düşüktür. Hiperprolaktinemi tedavisinde başlangıçta günde ağızdan 25 mikrogram verilir; giderek günde 75-300 mikrogram'lık idame dozuna çıkılır. Hipotansif yan tesiri belirgindir. Ciltte kızarma, bulantı, kusma ve sersemlik yapabilir.

7. TİROTROPİN (TSH) VE TİROTROPİN SALIVERİCİ HORMON (TRH, PROTİRELİN)

Bu maddelerden ilki ön hipofiz hormonu ve ikincisi onun salgılanmasını stimüle eden hipotalamus hormonudur. Tiroid hormonları ile olan ilişkileri nedeniyle bunlara 79. Konuda değinilmiştir.

II. Arka Hipofiz Hormonları

1. VAZOPRESİN

Arka hipofizdeki sinir uçlarından salgılanan bir nonapeptiddir. Molekülündeki dokuz amino asidden ilk altısı, 1 ve 6 numaralı pozisyonlarda bulunan iki sistein rezidüsünün ,sistin şeklinde, bir disülfür köprüsü ile birleşmesi sonucu halka oluşturur. Bazı kaynaklar iki sistein rezidüsü eşdeğeri olan bir sistin'i gözönünde tuturak vazopresini oktapeptid olarak nitelendirirler. Geri kalan amino asidler, molekülün kuyruk kısmını oluşturur. Bunlardan ortadaki (8 numaralı pozisyondaki) amino asid insan, sığır ve diğer memelilerin çoğunda L–arjinin olduğu halde, domuzlarda L–lizindir. Kuyruğun ucundaki (9 numaralı pozisyondaki) amino asid glisin olup amidleşmiş durumdadır (glisinamid). İnsan vazopresini kimyaca **8–arjinin vazopresin** (AVP), domuz vazopresini ise 8–lizin vazopresin (LVP) diye adlandırılır (Şekil 84.2). Antidiüretik hormonun sentezi yapılmış ve ayrıca sentez suretiyle çeşitli aktif analogları hazırlanmıştır.

Vazopresin preparatlarındaki ilaç miktarı ünite ile belirtilir. Kurutulmuş ve toz edilmiş sığır nörohipofizinden ibaret olan uluslararası standart preparasyonun 0.5 mg'ı bir ünitelik vazopresin ve 1 ünitelik oksitosin etkinliğini gösterir. Vazopresin preparatlarının etkinliği biyoeseyle değerlendirilebilir. Bunun için, anestezi edilmiş sıçanda, incelenen preparatın kan basıncını yükseltici etkisi, standart preparasyonunki ile karşılaştırılır.

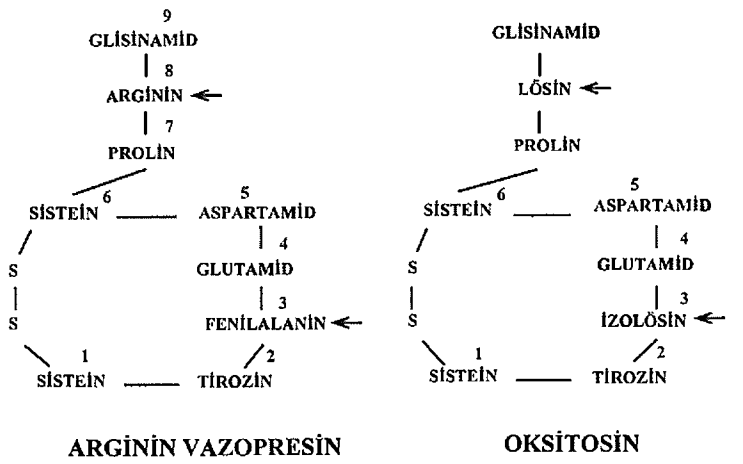
Salgılanması: AVP hipotalamusta supraoptik nukleus (SON) ve paraventriküler nukleus (PVN) deki magnoselüler nöronlarda oluşur. Ayrıca PVN'de parvoselüler nöronlarda bulunur. AVP ve oksitosin her iki çekirdekte de ayrı ayrı hücrelerde sentez edilir. Her iki çekirdekteki magnoselüler nöron aksonları supraoptikohipofizeal (diğer adıyla hipotalamikonörohipofizeal) traktusu teşkil ederek nörohipofizde sonlanırlar (Şekil 84.1). Nöron şemasında sentez edilen hormonlar, aksonlar içindeki aksonal transportla arka hipofizdeki akson uçlarına taşınırlar ve orada **nörofizin** ile bağlanmış şekilde veziküller içinde depolanırlar. Nörofizinler hormona özgüldür; ADH, **nörofizin II** (diğer adıyla nikotinle–uyarılan nörofizin) ile ve oksitosin **nörofizin** I (diğer adıyla estrojenle–uyarılan nörofizin) ile bağlanır. İlginç olarak ADH'nin ve oksitosin'in böbrek, uterus ve meme bezindeki hedef hücrelerinde nörofizine benzeyen hormona–selektif proteinler izole edilmiştir.

Yukarıda adıgeçen traktusun deney hayvanında iki taraflı kesilmesi adıgeçen iki çekirdekte ve nörohipofizde atrofi yapar ve diabetes insipidusu taklit eden bir poliüri durumu yaratır.

PVN'deki parvoselüler nöronların aksonlarının bir kısmı median eminens'e giderler ve oradaki hipotalamohipofizeal portal sistemin kapiler yatağında sonlanırlar. Bu aksonların ucundan AVP ile birlikte **CRH** (kortikotropin salıverici hormon) da salgılanır. AVP ve CRH adıgeçen portal ven sistemi içinde ön hipofize taşınırlar; orada AVP, CRH'nin ACTH salgılatıcı etkisini potansiyalize eder. PVN'deki parvoselüler nöronların geri kalan kısmının aksonları beyin sapındaki otonomik merkezlere giderler. Aşağıda sözü edilen OVLT yakınındaki bazı magnoselüler nöronlarda da AVP bulunur.

Hipotalamustaki adı geçen nukleusların elektriksel veya kimyasal olarak (örneğin lokal asetilkolin, nikotin veya antikolinesteraz ilaç uygulanması suretiyle) stimülasyonu ya da hipotalamikonörohipofizeal yolağın elektriksel stimülasyonu, nörohipofizdeki sinir uçlarından hormon salgılanmasına neden olur. Depolarizasyon–salgılama kenetini depolarizasyon esnasında sinir ucuna giren Ca^{2+} iyonları sağlar ve salıverilme parsiyel ekzositoz suretiyle olur.

İki türlü diabetes insipidus vardır: Hipofizde vazopresin sentez ve salgılanmasının azalması, **santral diabetes insipidus'a** neden olur. Herediter olarak renal tubuluslar-



Şekil 84.2 Arka hipofiz hormonlarının kimyasal yapıları.

daki hedef hücrelerde vazopresin reseptörlerinin ve transdükleme mekanizmasının bozulması ise **nefrojenik diabetes insipidus**'a neden olur.

Noktürnal (gece) AVP salgılanmasının yetersiz olması çocuklarda gece işemesinin (enurezis nokturna) nedenlerinden birini oluşturur.

Nörohipofizden vazopresin salgılanması, başta plazmanın osmolalitesi ve dolaşan kan hacmi olmak üzere, aşağıdaki faktörlerin katkısı ile kontrol edilir:

(i) Plazmanın osmolalitesi: Hipotalamusla ilişkili olarak üçüncü ventrikül çevresinde bulunan ve kan–beyin engeli dışında kalan **iki sirkumventriküler organ** yani **subfornikal organ (SFO) ve lamina terminalis'in "organum vasculosum'u" (OVLT),** plazmanın osmolalitesini algılayan osmoreseptör hücreler içerirler. Plazmanın osmolalitesi, glukoz, sukroz veya sodyum klorür gibi **osmoreseptör hücrelerin permeabl olmadığı maddeler**le artırıldığında (fakat üre gibi onların permeabl olduğu maddelerle değil) osmoreseptör hücrelerin suyu çekilir; böylece stimüle edilen hücreler, vazopresin salgılayan nöronları bir kolinerjik yolak aracılığı ile refleks olarak uyarırlar ve vazopresin salgısını artırırlar. Bu hücreler osmolalitedeki % 1'lik bir değişmeyi bile algılayacak kadar duyarlıdırlar. Osmoreseptör hücrelerin uyarılması aynı zamanda **susama duygusu** oluşturur. Böbreklerden su atılmasının azalması ve su içilmesi vücut sıvılarının dilüsyonuna, hiponatremiye ve osmotik basıncın düşmesine neden olur; sonuçta ADH salgılanması azaltılır. Şiddetli ve uzun süren dehidratasyon halinde, plazmadaki ADH düzeyinin 20–100 μÜ/ml'ye yükseldiği saptanmıştır. Aynı durum hipertonik solüsyonların i.v. olarak injeksiyonu halinde de görülür.

(ii) Dolaşan kan hacmi ve akciğer venleri, sağ kalp ve sol atriyumda bulunan **düşük basınç baroreseptörleri** ile karotik sinus ve aorta arkusunda bulunan **klasik (yüksek basınç) baroreseptörleri:** Bu reseptörler **hipovolemi** meydana geldiğinde deaktive edilirler. Bunlar içinde en duyarlı olan sol atriyumdaki reseptörlerdir. Baroreseptörler normal olarak aktive durumda iken hipotalamustaki vazopresin salgılanması ile ilgili nöronları inhibe ederler. Hipovolemi sonucu bu reseptörlerin etkinliğinin (gerginliğinin) azalması, (baroreseptör deaktivasyonu), sözkonusu nöronların refleks olarak disinhibisyonuna (inhibisyonlarının azaltılması sonucu stimülasyonuna) neden olur. Hemoraji bu mekanizma ile AVP salıverilmesine ve hemodilüsyona yol açar. Güçlü diüretik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda oluşan hipovolemi de AVP salgılanmasını artırır ve diüretik ilacın yaptığı hiponatreminin daha da belirgin hale gelmesine neden olur; bunun sonucu **düşük tuz sendromu** denilen durum ortaya çıkar. Bu mekanizmanın aktivasyonu için voleminin en az % 8–10 azalması gerekir. Ancak daha düşük oranda bir volemi azalması kendi başına AVP salgılanmasını artırmasa bile osmoreseptörlerin plazma osmolalitesindeki artmaya duyarlığını artırıcı etki yapar (osmoreseptörlerin duyarlığının ayarlanması, "resetting" olayı). Bu olaya opioiderjik nöronların aracılık ettiği ve olayın narkotik analjezik antagonisti nalokson tarafından bloke edildiği bulunmuştur.

(iii) Anjiotensin: Bu maddenin (bkz. 88. Konu) AVP salgılanmasının kontroluna katkısı çok cepheli ve ikincil niteliktedir. Anjiotensin, SON'daki nöronlar üzerine uygulandığı zaman onları stimüle eder ve onların deşarj frekansını artırır; böylece AVP salgılanmasında artma yapar. Deney hayvanlarında intraserebroventriküler uygulanması sonucu da AVP salgılanmasını artırdığı bulunmuştur; bu etki SON tahrip edildiğinde meydana gelmez. Renin–anjiotensin sisteminin hipovolemi sonucu aktivasyonu sırasında plazmada düzeyi yükselen anjiotensin'in kan–beyin engeli nedeniye SON'u ve PVN'yi direkt etkileme olasılığı düşüktür; bu durumda anjiotensin, kan–beyin engeli bulunmayan OVLT ve SFO'daki osmoreseptörleri direkt olarak ve/veya onların osmolalite artmasına duyarlığını artırarak indirekt stimüle eder; böylece SON ve PVN'deki endokrin nöronlar aktive edilir. Plazma anjiotensin düzeyinin yükselmesi, susama duygusuna neden olarak da AVP salgısının düzenlenmesine ve osmolalitenin ayarlanmasına katkıda bulunur. İnsanda anjiotensin i.v. infüzyonunun, birçok çalışmada AVP salgılanmasını artırdığı bulunmuştur. Plazmada anjiotensin düzeyini düşüren anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ilaçlar AVP salgılanmasını azaltırlar. Vazopresin böbreklerde renin salgılanmasını inhibe eder ve renin salgılanmasının fizyolojik kontroluna katkıda bulunur (bkz. 88. Konu).

(iv) Orofaringeal stimülasyon: Su ve benzeri içeceklerin içilmesi sırasında ağızdan ve farenksten geçen sıvı, ister hipoosmotik isterse hiperosmotik olsun, aferent sinir uçlarını uyararak orofaringeal refleksle AVP salgılanmasını inhibe eder. Bu inhibisyon, suyun absorpsiyonundan önce olur ve absorbe edilen suyun plazma osmolalitesini düşürmesinden bağımsızdır. Soğuk sıvılarla bu refleks, sıcak sıvılara göre daha güçlü aktive edilir.

(v) Atriyal natriüretik peptid (ANP), opioid peptidler ve diğer kimyasal etkenler: ANP, AVP salgılanması üzerinde negatif feedback baskı yapar. Beyin ventrikülleri içine ANP injeksiyonunun, AVP salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. AVP fazla salgılandığında atriyumdan ANP salgılanmasını stimüle eder. ANP, arka hipofizden AVP salgılanmasının inhibisyonuna ilave olarak, AVP'nın böbrek toplayıcı tübülleri üzerindeki etkisini de inhibe eder. Son zamanlarda, daha önce adıgeçen sirkumventriküler organlar çevresindeki hipotalamus dokusunda ANP salgılayan nöronların varlığı gösterilmiştir. ANP'nin sadece hormonal etkiyle değil, fakat nöromediyatör etkisiyle de AVP salgılanmasını etkilemesi mümkündür. Hipotalamik aksonların arka hipofizdeki uçlarında AVP ile birlikte opioid peptidler (dinorfin ve lö–enkefalin gibi) depo edilmiştir; AVP, bu iki peptid ile birlikte salıverilir. Opioid peptidler negatif feedback niteliğinde bir etki ile akson ucundan AVP salgılanmasını inhibe ederler; ayrıca nörohipofizdeki akson uçlarından AVP salgılanmasını artıran noradrenerjik uçları inhibe ederek dolaylı olarak da AVP salgılanmasını azaltırlar. Buna karşılık, SON ve PVN'deki endokrin nöronlarla sinaps yapan opioiderjik bir yolak, bu nöronları stimüle ederek vazopresin salgılanmasını artırıcı yönde etkinlik gösterir.

Sözkonusu AVP üreten nöronlar: (i) baroreseptör refleksle nucleus tractus solitarii'ye gelen stimulusları aktaran noradrenerjik bir yolakla ve (ii) OVLT ve SFO'daki os-

moreseptörlerle ilişkili nöronlardan kaynaklanan kolinerjik (nikotinik) bir yolak ile sinaps yaparlar. Noradrenerjik aksonlar α_1 reseptörler aracılığı ile AVP sentez ve salgılanmasını artırırlar. Prostaglandinlerin, osmoreseptör stimülasyonuna bağlı AVP salıverilmesini inhibe ettikleri bulunmuştur. Arteriyel kandaki CO_2 basıncının artması (hiperkapni) veya O_2 basıncının azalması (hipoksi) sonucu kemoreseptörlerin stimulasyonu AVP salgılanmasında refleks bir artma yapar. Ağrı, stres ve vücut temperatürünün artması da vazopresin salgılanmasını stimüle eder.

Vazopresin salgılanmasına çoğu kez **oksitosinin salgılanması da eşlik eder.** Bunun tersi de doğrudur; şöyle ki doğum eylemi, emzirme ve koitus gibi oksitosin salgılanmasına neden olan fizyolojik durumlar vazopresin salgılanmasını da artırırlar. Dışardan uygulanan **anjiotensin** farmakolojik (suprafizyolojik) dozlarda vazopresin salgılanmasını stimüle eder.

Farmakokinetik özellikleri: AVP, mide–barsak kanalında hidroliz edildiğinden ağız yolundan verilmez, Doku içindeki injeksiyon yerinden ve burun mukozasından hızlı bir şekilde absorbe edilir. İntramüsküler, ciltaltı veya intravenöz injeksiyon şeklinde de verilebilir. Toz veya solüsyon halinde burun mukozasına uygulanabilir; solüsyonunun veya tozun uygulanması sprey şeklinde burun boşluğuna püskürtmek suretiyle yapılır. Endojen olarak salgılanan veya dışardan uygulanan AVP'nin plazmadaki **yarılanma ömrü 15 dakika** kadardır. Karaciğerden ve böbreklerden geçerken hızlı bir şekilde enzimatik inaktivasyona uğrar. Gebelerde plazmada oluşan bir peptidaz nedeniyle AVP ve oksitosin'in hidrolizi hızlanır.

Vazopresin reseptörleri: Vazopresinin hedef hücrelerde en az iki tür reseptörünün bulunduğu gösterilmiştir. Bunlardan **V_1 reseptörler düz kas ve karaciğer hücrelerinin** hücre membranında bulunur; düz kasların kasılması (vazokonstriksiyon gibi) ve karaciğer hücrelerinde vazopresinin yaptığı glikojenoliz bu reseptörler aracılığı ile olur. Bu reseptörler, fosfoinozitid hidrolizini artırarak hücreyi inozitol trifosfat ve diasilgliserol aracılığı ile etkilerler. Vazopresin'in ön hipofizdeki etkilerinde rol oynayan reseptörler V_1 tipine benzemekle beraber bunlar (V_{1B}), beyindeki ve periferdeki V_1'lerden (V_{1A}) farklıdırlar. V_1 reseptörlerin V_{1A} ve V_{1B} alt–tipleri belirli vazopresin analoğu peptidler tarafından selektif olarak antagonize edilirler. **V_2 reseptörler, böbrek distal tubulus ve toplayıcı kanal hücrelerinin** membranında bulunurlar ve antidiüretik etkiden sorumludurlar. Bu tür reseptörler adenilil siklaz –sAMP sistemini aktive ederek hücreyi etkilerler, sonuçta yukarıda belirtilen böbrek hücrelerinin sitoplazması içindeki **su kanalı (akuaporin–2) molekülü** içeren veziküller dağıtarak akuaporin moleküllerinin hücrelerin apikal membranına translokasyonunu ve fonksiyonel duruma gelmesini sağlarlar. Bu olaya fosfokinaz A'nın fosforile ettiği özgül proteinler aracılık eder. **Desmopresin** (DNAVP) V_2 reseptörleri görece selektif bir şekilde etkileyen bir agonisttir. V_2 reseptörlerinin selektif bir antagonisti uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromunun tedavisin de kullanılanan tolvaptan'dır. V_2 reseptörlerin bulunduğu diğer bir yer **damar endotelidir**; bu reseptörlerin aktivasyonu endotelden nitrik oksid salgılanmasını artırarak vazodilatasyona yol açar. İnsanda intraarteriyel verilen desmopresin vazodilatasyon yapar; i.a. verilen vazopresin ise bifazik etki yapar.

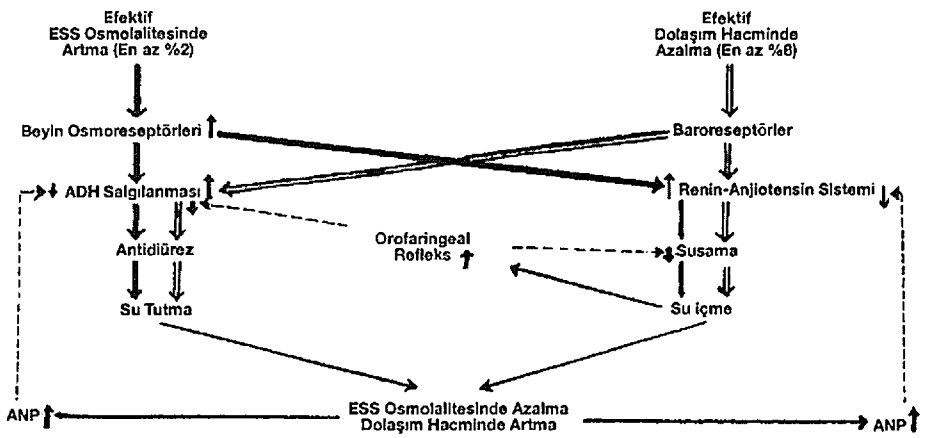
V_2 reseptörler üzerinde selektif antagonistik etkinlik gösteren vazopresin analogları da sentez edilmiştir.

Vazopresin uterustaki oksitosin reseptörlerini de aktive eder.

Fizyolojik ve farmakolojik etkileri

Vazopresin, vücut sıvılarındaki fizyolojik konsantrasyonlarında böbrekleri etkileyerek antidiürez yapar. Fazla miktarda salgılandığında veya ilaç olarak dışardan yeterli dozda verildiğinde ayrıca damar ve diğer yapıların düz kaslarını etkiler.

Osmotik homeostaz ve vazopresin'in fonksiyonel önemi: Vücut sıvısının osmolalitesinin belirli bir değer aralığında sürdürülmesi ve ani değişmelerinin önlenmesi yaşamsal önem gösterir. Osmolalitedeki ani değişmeler önlenemezse, bunların beyin hacminde neden olduğu değişmeler ölüme götürebilir. Şöyle ki; akut hipertonik durum gelişmesi, beyin büzülmesine ve akut hipotonik durum beyinin şişmesine neden olur. Vücut sıvısı osmolalitesinin sabit tutulması, sadece beyindeki ve omurilikteki nö-



Şekil 84. 3. Baroreseptörler ve beyin osmoreseptörleri üzerinden oluşan osmotik homeostazın sağlanmasına katkıda bulunan faktörlerin birbirleriyle ilişkileri. Küçük okların yukarı dönük olması artışı veya aktive edilmeyi, aşağı dönük olması azalışı veya inhibisyonu gösterir. ESS: ekstraselüler sıvı.

ronlarda değil, vücuttaki diğer organların hücrelerinde de hücre hacminin düzenlenmesi ve sabit tutulması için önemlidir. Vücut sıvılarında osmolaliteyi belirleyen **iki önemli parametre,** Na^+ ve su içeriğidir. Bu iki parametreyi birlikte temsil eden vücut sıvısındaki **Na^+ konsantrasyonu,** osmolaliteyi yansıtan en önemli göstergedir. Su alımı (su replesyonu) ile su kaybı (deplesyonu) arasındaki denge, osmolalitenin ve hücre hacminin homeostazının temelini teşkil eder. Bu dengenin sürdürülmesinde vazopresin salgılanmasının ve renin–anjiotensin sisteminin etkinliğinin yeri ve rolü Şekil 84.3'te şematik olarak gösterilmiştir. Renin–anjiotensin sistemi tuz dengesi bakımında da öneme sahiptir. Her iki sistemin de ortak hedef organı, en geniş kapasiteli su ve tuz itrah organı olan böbreklerdir.

Böbrekler üzerindeki etkisi: AVP insanda böbreklerdeki toplayıcı kanal hücrelerinin suya karşı permeabilitesini artırarak bu kanaldan suyun reabsorpsiyonunu artırır, bunun sonucu vücutta su retansiyonuna ve idrarın konsantre edilmesine neden olur. Memeli deney hayvanlarında distal nefronların tubuluslarını da etkiyebilir.

AVP proksimal tubulus ve Henle kıvrımında su reabsorpsiyonunu etkilemez. Ültrafiltrat bu segmentlerden geçerken suyunun yaklaşık %85'ini reabsorpsiyon sonucu kaybeder.

Proksimal tubulusta ve Henle kıvrımının inen (desandan) kolundan su, serbest olarak, Na+ ve Cl– iyonlarını izleyerek absorbe edilir. Bu segmentlerin hücreleri suya karşı daima permeabldırlar ve AVP ile permeabilite artırılması söz konusu değildir. Proksimal tubulusta ve Henle kıvrımının inen kolunda lumen içindeki filtrat, çevredeki interstisyel sıvı ile izotoniktir. Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmının suya permeabilitesi ise yaklaşık olarak sıfırdır. Burada üç iyonun, $Na^+/K^+/2\ Cl^-$ simportu mekanizması ile (bkz. 48. Konu) susuz bir biçimde birlikte reabsorpsiyonu, ültrafiltratın geri kalan ve distal tubulusa erişen % 15'lik kısmının hipotonik olmasına yol açar. AVP salgısı durduğu takdirde ültrafiltrat distal tubuluslar ve toplayıcı kanallarda suyunu kaybetmeden (distal tubuluslara ulaştığı şekilde) hipotonik olarak böbreklerden atılır.

Vazopresin etkisi altında distal tubuluslar ve toplayıcı kanallarda suyun reabsorpsiyonu için enerjiye gerek yoktur. Bu segmentler böbreğin medulla kısmı içinde yer almışlardır. Böbrek medullasında, söz konusu segmentleri saran interstisyel sıvı hipertoniktir; hipertoniklik papillaya yaklaştıkça artar. Papilla dokusunun osmolalitesi 1400 miliosmol/L ve hatta daha yüksek değerlere erişir. Lumen içindeki sıvı ile çevresindeki interstisyel sıvı arasındaki osmotik basınç gradiyenti suyun reabsorpsiyonunu sağlayan motorik gücü sağlar. Ortamda ADH olmadığı takdirde su reabsorpsiyonu için elverişli gradiyente karşın toplayıcı kanal hücreleri suya permeabilite göstermediklerinden su, distal tubulus ve toplayıcı kanal lumeninden interstisyel aralığa geçemez.

Böbreğin medulla ve papillalarında interstisyel sıvının hiperosmotik olmasının nedeni bu bölgede etkinlik gösteren **"countercurrent multiplier" mekanizmasıdır.** Çıkan koldaki susuz tuz reabsorpsiyonu bu hiperosmotik oluşa ve mekanizmaya olanak sağlar. Dehidratasyon halinde olduğu gibi nefron içinden geçen sıvı akımının yavaşlaması, tuz transferinin verimini artırır ve medullanın hiperosmolalitesini yükseltir. Diürez ve özellikle osmotik diüretiklerle yapılan diürez ise, transferin verimini düşürür ve medullanın hiperosmolalitesinde azalma yapar. Bu son durumda AVP'nin etkinliği de azalır.

AVP, toplayıcı kanalların böbrek papillalarından geçen son kısmında, su yanında **üreye karşı** da permeabiliteyi artırır (bkz. 10. Baskı s.1376).

AVP'nin böbrekteki hedef hücreleri olan distal tubulus ve toplayıcı kanal hücrelerinin apikal (luminal) membranında **su kanalı proteini sayısını artırmak** suretiyle suya permeabiliteyi artırdığını gösteren deneysel kanıtlar vardır. **Akuaporin–2** adıverilen bu su kanalı proteinleri, AVP ortamda yeterli miktarda yoksa hücre sitoplazması içindeki klatrinle kaplanmış veziküllerde (endozomlarda) depolanmışlardır. AVP, su kanallarının endozom kompartmanından **apikal membrana translokasyonu**nu sağlayarak suya permeabiliteyi artırır. Bu varsayıma göre su permeabilitesini sağlayan kanal molekülleri membranla endozomlar arasında mekik dokur (recycling). Nefrojenik diabetes olgularında akuaporin–2 geninin mutasyonu sonucu bu proteinin yetersiz sentezi bazı olgularda saptanmıştır. AVP böbrekteki hedef hücrelerde, membran üzerindeki kendine özgü V_2 reseptörleri etkilemek suretiyle G_S türü G proteini aracılığı ile adenilil siklaz enzimini stimüle eder. Enzimin stimülasyonu hücre içinde **siklik AMP** oluşumunu artırır. Dışardan siklik AMP veya analoglarının (dibutiril siklik AMP gibi) verilmesinin de antidiüretik etki yaptığı gösterilmiştir. AVP ve dışardan uygulanan siklik AMP, hedef hücrelerinin **bazolateral yüzünde etki gösterir;** apikal (lumene bakan) yüzüne lokal uygulandığında etkisizdir. Bu gözleme dayanarak AVP reseptörlerinin bazolateral membranda olduğu ileri sürülmüştür. AVP etkisi altında hücre sitoplazmasında düzeyi yükselen sAMP, apikal membranda su kanalı moleküllerinin sayısını, olasılıkla bir dizi fosforilasyon olayını tetikleyerek artırır.

AVP'nin toplayıcı kanallardan su reabsorpsiyonunu artırıcı indirekt bir etkisinin de olduğu son yıllarda deney hayvanlarında gösterilmiştir. Şöyle ki ADH, renal medullanın hipertonikliğinin oluşmasında kritik bir önemi olan Henle kıvrımı çıkan kolunun kalın kısmındaki elektrolit reabsorpsiyonunu stimüle eder. Bunu, adıgeçen nefron kısmında tubulus hücrelerinin apikal membranındaki Na^+, K^+, $2Cl^-$ -kotransport birimlerinin ve K^+ konduktans birimlerinin (bkz. 48. Konu) sayısını artırarak ve bazolateral membrandaki Cl^- konduktansını artırarak yapar. Henle kıvrımının belirtilen segmenti üzerindeki etki ile renal medulladaki hiperosmolalitenin artırılması; ADH'nin toplayıcı kanallardaki suya permeabiliteyi artırıcı ana etkisine bağlı olan su reabsorpsiyonunu potansiyalize eder.

AVP'nin böbrek üzerinde ikincil önemde olan etkileri de vardır; bunlar V_1 reseptörler aracılığı ile ve görece yüksek dozdaki AVP ile meydana getirilirler (bkz. 10. Baskı, s.1377).

Damarlar üzerine etkisi: Vazopresin damar düz kaslarının V_1 reseptörlerini aktive ederek damarları büzer; büzülmede anjiotensin, noradrenalin ve adrenaline duyarlığın

artırılmasının da katkısı vardır. AVP, yüksek dozda verildiğinde kan basıncında yükselme yapar; bunun nedeni damarlarda yaygın vazokonstriksiyon yapmasıdır. Vazokonstriksiyon cilt ve çizgili kas damar yatağında daha belirgindir. Bütün damar segmentlerinin (arter, arteriyol, venül, ven) düz kaslarını büzer. Damarlar üzerindeki etkisi, antidiüretik etki yapması için vücut sıvılarında bulunması gereken **minimum fizyolojik konsantrasyon düzeyinin üstündeki konsantrasyonlarda** belirginleşir. Ancak yakın zamana kadar geçerli olan inanışın aksine vazopresinin, bazı durumlarda plazmada **fizyolojik olarak oluşan** görece yüksek konsantrasyon düzeyinde de belirgin vazokonstriktör etki oluşturduğu kanıtlanmıştır. Bu arada, çeşitli incelemeler vazopresinin belirli bazı durumlarda dolaşımın kısa süreli homeostazına katkıda bulunduğunu göstermiştir (bkz. s. 38. Konu); vazopresin kan basıncının düzenlenmesi ile ilgili **homeostatik bir hormon** olarak kabul edilmektedir. Ufak dozlarda verilen veya fizyolojik düzeyde salıverilen vazopresin'in yaptığı kan basıncı yükselmesi, meydana getirdiği vazokonstriksiyondan beklenene göre fazla olmaz; bunun nedeni vazopresin'in baroreseptör refleks mekanizmayı potansiyalize etmesi ve onun kan basıncı değişikliğini tamponlayıcı etkinliğini artırmasıdır. Önceden atropin verilmesi köpekte refleks kalp inhibisyonunu ve debi azalmasını önleyerek vazopresin'in kan basıncını yükseltici etkisini potansiyalize eder. Vazopresinin egemen vazokonstriktör etkisi yanında, damar endotelinden NO salıverilmesine bağlı potansiyel (maskelenmiş) vazodilatör etkisi de vardır.

Vazopresin'in yaptığı kan basıncı yükselmesi, anestezi altındaki hasta veya deney hayvanlarında normal bilinçli deneklerde olduğundan daha fazla olur. Anestezisiz durumda baroreseptör refleks mekanizmalar kan basıncı yükselmesini daha etkin bir şekilde tamponlarlar. Vazopresin tarafından koroner damarların büzülmesi myokardda iskemiye neden olur ve EKG'de buna bağlı değişiklikler ortaya çıkar. Bu nedenle akut myokard infarktusu yapabildiği ve ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Koroner kalp hastalığı olan hastalar AVP'nin vazokonstriktör etkisine özellikle duyarlıdırlar; bunlarda AVP antidiüretik etki için yeterli ufak dozda kullanıldığında bile angina nöbetleri ortaya çıkabilir.

AVP verilmesi **splanknik bölgeden geçen kan akımını azaltır.** Buna bağlı olarak portal kan basıncını düşürebilir. Karaciğerden geçen portal kan akımını azaltır. Bu etkisi, sirozlularda özofagus varislerinden olan kanamaların tedavisi için ADH kullanılmasının nedenini oluşturur.

Vazopresin'in sıçanlarda beyin ventrikülleri içine ufak dozda injeksiyonu, sempatik sistemle ilgili merkezlerin stimülasyonuna bağlı olarak kan basıncını yükseltir. Buna dayanarak vazopresinin kardiyovasküler sistemin santral kontrolunda da rol oynadığı ileri sürülmüştür. Beyin sapındaki locus coeruleus ve nucleus tractus solitarii gibi merkezlerde hipotalamustan gelen vazopresinerjik sinir liflerinin ve vazopresin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir.

Diğer düz kaslı yapılar: Barsakların (özellikle kalın barsakların) peristaltik hareketlerini yüksek dozda verildiğinde hızlandırır ve güçlendirir. Barsak tonusunu artırır; fakat bu etkisi motilite üzerindeki etkisi kadar belirgin değildir. Yüksek dozda verilen ADH uterusun kasılmasına neden olur. Oksitosik etkisi oksitosininki kadar güçlü değildir. Uterus düz kası oksitosinin etkisine gebelik sırasında ve özellikle gebeliğin sonunda duyarlı olduğu halde, vazopresinin etkisine her zaman duyarlıdır. Hatta gebe olmayan uterusun ADH'ye gebe uterustan daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Vazopresin, adı geçen düz kaslı yapılar üzerindeki kasıcı etkilerini V_1 reseptörler aracılığı ile yapar.

Kalp: Kalp üzerinde direkt etkisi yoktur. Kan basıncının yükselmesi ve myokard iskemisi nedeniyle kalp debisini azaltır. Refleks bradikardiye neden olur.

Ön hipofize etkisi: Vazopresinerjik nöronlar hipotalamusun eminentia media'sındaki portal kapiler pleksuslarının yanında sonlanırlar ve bunların akson ucundan salıverilen vazopresin hipotalamohipofizeal portal damar sistemi ile ön hipofize taşınır. Orada kortikotrof hücrelerin CRH'ye duyarlığını artırır ve böylece, stres durumunda olduğu gibi, **ACTH salgılanmasını potansiyalize eder.** Vazopresin'in bu etkisine aracılık eden reseptörler, böbrek, damarlar ve beyindeki vazopresin reseptörlerinden farklıdır; bunların V_{1B} alt–tipi reseptörler olduğu ve ön hipofiz dışında, başka bir yerde bulunmadıkları saptanmıştır. Vazopresin, ayrıca **büyüme hormonu salgılanmasını da artırır.** Hipofizin bu hormonları salgılama kapasitesini ölçmek için vazopresin **test ilacı** olarak kullanılabilir.

Pıhtılaşma: Vazopresin ve türevleri plazmada faktör VIII düzeyini artırırlar. Desmopresin bu faktörün eksikliğine bağlı pıhtılaşma bozukluklarında hemofili ve von Willebrand hastalığında kanamayı önlemek veya durdurmak için kullanılır (bkz. 46. Konu). Öte yandan vazopresin, **doku plazminojen aktivatörlerinin** dokulardan kana salıverilmesine neden olur; **uzun süre uygulandığında kanın fibrinolitik etkinliğini (plazmin düzeyini) artırır** ve pıhtı oluşmasını bozabilir.

Bellek: Koşullandırılmış deney hayvanlarında vazopresinin sakınma reaksiyonunun sönmesini (yitirilmesini) geciktirdiği saptanmıştır. Buna ve benzer bulgulara dayanarak vazopresinin beyinde bellekle ilgili yapıların modülasyonunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Korsakoff sendromunda vazopresin tedavisinin bellek bozukluğunu düzelttiği bildirilmiştir. Bellek üzerindeki etkisinin esas itibariyle, algılanan izlenimlerin konsolidasyonunun artırılması şeklinde olduğu gösterilmiştir.

Vazopresin preparatları

Vazopresin: Sentez suretiyle veya kasaplık hayvanların hipofizlerinden ekstraksiyon suretiyle elde edilir. Doğal kaynaktan elde edilenin içinde sığır vazopresini yanında domuz vazopresini de bulunduğundan 8–arginin vazopresin ile birlikte 8–lizin vazopresin de içerir. 20 ünite vazopresin içeren 1 ml'lik ampuller halinde bulunur. Ciltaltına veya kas içine injekte edilir. Ampul içindeki solüsyon bir pamuk parçasına emdirilmek veya püskürtülmek suretiyle burun mukozasından da uygulanabilir. Bu yollardan uygulanan vazopresinin antidiüretik etkisi ancak 1–2 saata kadar sürer. Bu nedenle injeksiyonluk solüsyonu diabetes insipidus tedavisinde tercih edilmez; fakat bu hastalığın tanı-

sı için test aracı olarak kullanılabilir. Tedavi amacıyla kullanılmak üzere etkisi daha uzun süren aşağıdaki türevler yapılmıştır.

Desmopresin asetat (DDAVP): Sentetik olarak yapılan bir vazopresin analoğudur. Vazopresinden farkı, 1 numaralı pozisyondaki sisteinin amino grubunun çıkarılmış olması ve 8 numaralı pozisyondaki L–arjinin yerine D–arjinin'in girmiş olmasıdır. **V_2 reseptörler** üzerindeki etkisi V_1 reseptörler üzerindenkinden daha güçlüdür; daha düşük dozda (konsantrasyonda) ortaya çıkar. **Antidiüretik etki bakımından vazopresinden daha güçlü,** vazokonstriktör etki bakımından ise daha zayıftır; başka bir deyişle **antidiüretik/vazokonstriktör etkinlik oranı** vazopresininkine göre daha elverişlidir. Etki süresi vazopresininkinden daha uzundur. İntranazal uygulamaya özgü her bir püfünde 10 μg (mikrogram) ilaç veren ölçülü **nazal sprey** veya ml'de 100 μg ilaç içeren **nazal solüsyon** (burun damlası) ve s.k., i.m, i.v. injeksiyon için 4 μg/1 ml'lik ampul şeklinde bulunur. **Ağız yolundan** biyoyararlanımı çok düşük olmakla beraber, görece fazla miktarda verilirse yeterli ilaç barsaktan absorbe edilir; bu nedenle 200 μg'lık tablet şeklinde ağızdan da verilebilir. Ayrıca liyofilizatından hazırlanan 120 ve 240 mikrogramlık sublingual tabletleri dil altına uygulanarak kullanılır. **Diabetes insipidus** tedavisinde intranazal günde bir veya iki kez 5–20 μg uygulanır. Bu indikasyonda günde 1–4 μg injeksiyonla da uygulanabilir. Diabetes insipidusun tanı testi olarak 2 μg s.k. veya i.m. uygulanır; injeksiyondan 1 saat öncesinden 8 saat sonrasına kadar alınan sıvı hacmi 500 ml'ye kısıtlanır.

Plazmada faktör VIII ve von Willebrand faktörünün düzeyini artırdığından **hemofili ve von Willebrand hastalığının tedavisi**nde kullanılır. Ayrıca trombosit bozukluğu, siroz ve üremi olgularında veya cerrahi operasyonlar sırasında meydana gelen kanamalarda kan kaybını azalttığından kullanılabilir (bkz. 46. Konu). Portal hipertansiyona bağlı özofagus varislerinin kanamasını durdurmakta yararlı olabilir. Kanamalı durumlarda 0.3–0.4 μg/kg dozunda i.v. infüzyonla verilir. Duruma göre aynı dozda profilaktik olarak da kullanılabilir.

Başlıca yan tesirleri kan basıncında düşme, kalp atış hızında artma ve idrar hacminde hafif azalmadır.

Lipresin, felipresin, terlipresin ve vazopresin tannat: Lipresin: Sentetik olarak hazırlanan 8–lizin vazopresindir. Domuz hipofizinden ekstraksiyon suretiyle de hazırlanabilir. Müstahzarı burun spreyi şeklinde çıkarılmıştır.

Felipresin: 8–lizin vazopresinde 2 numaralı pozisyondaki tirozin yerine fenilalanin konulmak suretiyle elde edilen sentetik bir analogdur. Vazokonstriktör/antidiüretik etkinlik oranı vazopresine göre daha yüksektir. Bu özelliği nedeniyle **lokal vazokonstriksiyon yapmak için** lokal anestezik solüsyonlarına (bkz. 56. Konu) katılabilir.

Terlipresin (glipresin): Vazopresin'in sentetik analogu olan bir ilaçtır; kimyaca triglisil–lizin vazopresin'dir. İnaktif bir öncül (prekürsör) olup vücutta vazopresine dönüşür ve böylece etkinlik kazanır Dönüşümünün yavaş olması etki süresinin uzamasına neden olur. İntravenöz injeksiyondan sonra **etkisi 10 saat kadar sürer;** oysa eşit–etkin dozdaki vazopresinin etkisi sadece 20–40 dakika devam eder. Altı saatte bir injeksiyon suretiyle **özofagus varislerinin kanamasını durdurmak** için kullanılabilir. Halen **bu indikasyonda en etkili ilaçtır.**

Vazopresin tannat: Uzun etkili bir vazopresin türevidir. İntramüsküler injeksiyonla uygulanır. Bu ilaçların diğer özellikleri Kitabın 12. baskısında açıklanmıştır (bkz. s. 1221).

Kullanılış

Diabetes insipidus'un tedavisi: Bu hastalığın vazopresin salgılanmasının yetersizliğine bağlı alışıldık **santral,** diğer bir deyişle **kranyal, şeklinde** yerine koyma tedavisi için vazopresin kullanılır. Nörohipofizden salgılanmanın normal olduğu, fakat böbrekteki hedef hücrelerin vazopresine yanıt vermediği nefrojenik diabetes insipidus'ta veya bütün bu yapıların normal olduğu **primer polidipside** vazopresinin tedavi değeri yoktur. Nefrojenik diabetes insipidus'un tedavisinde tek tedavi aracı tiazid türevi diüretiklerdir (bkz. 48. Konu).

Santral diabetes insipidus olgularının tedavisinde kullanılan çeşitli vazopresin preparatlarının mutad erişkin dozları yukarıda belirtilmiştir. Hastaların vazopresine karşı duyarlığı belirgin derecede değişkenlik gösterdiğinden, preparatın dozunun hastaya göre bireyselleştirilmesi gerekir. Tedavi ömür boyu devam ettiğinden uzun etkili **desmopresin** tercih edilir. Desmopresin ağızdan (tablet) sublingual tablet, intranat (burun spreyi) ve parenteral (i.m., ciltaltına veya i.v.) uygulanır. Kısmen hipofiz kaynaklı olan diabetes insipidus olgularının tedavisinde ağızdan günde 1-2 kez 200 mg karbamazepin verilir, bu ilaç bu durumda az salgılanan vazopresine renal tubulusların duyarlılığını artırır.

Nefrojenik diabetes insipidus, vazopresin ve bu türevlerine yanıt vermez. Bu durumda ve kısmen santral (hipofizle ilişkili) olan diabetes insipidusta aslında diüretik olan tiazidler ve tiazid-benzer; ilaçlar paradoksik olarak antidiüretik etki yaparlar (bkz. 48. Konu). Tedavi için tiazid benzeri uzun etkili bir ilaç olan klortalidon ağızdan başlangıçta güned 2 kez 100 mg verilir, sonra günde 50 mg'lık idame dozuna geçilir.

Tanı amacıyla kullanılması: Polidipsi ve poliyüriden şikayet eden ve **diabetes insipidus şüphe edilen** hastalarda teşhis testi için desmopresin asetatın burun spreyi (10 mikrogram) veya i.m. ya da ciltaltına injeksiyonu (2 mikrogram) kullanılabilir. Uygulamanın 1 saat öncesinden 8 saat sonrasına kadar sıvı alımı 500 ml ile kısıtlanır. Hormon eksikliğine bağlı santral diabetes insipidus olgularında uygulamadan sonra 1–2 saat boyunca idrar hacminde azalma ve idrarın dansitesinde artma olur. Primer polidipsi olgularında da aynı yanıt gözlemlenir. Bu iki durumun ayrılması için i.v. olarak **hipertonik sodyum klorür solüsyonu** injekte edilir. Primer polidipside nörohipofiz normal çalıştığı için hipertonik solüsyon vazopresin salgılanmasına neden olur ve idrar hacmi azalır; diabetes insipidusta ise idrar hacminde artma olur.

Böbreklerin **konsantrasyon (idrarı konsantre etme) yeteneğini ölçmek** için yapılan çeşitli fizyolojik testlerde, hastanın belirli bir süre su almaması tavsiye edilir ve test süresi uzar. Su kısıtlamasına gerek kalmadan, 5–10 ünite s.k. vazopresin injeksiyonundan sonra iki saat içinde atılan idrarın konsantrasyonuna bakarak test süresi kısaltılabilir.

İntravenöz pyelografide kontrast maddenin injeksiyonundan 15–20 dakika önce s.k. olarak vazopresin injeksiyonu ilacın idrar yollarında daha fazla konsantre olmasını ve daha iyi bir görüntü vermesini sağlar.

Lizin vazopresin veya arjinin–vazopresin, 5–10 ünite dozunda i.v. olarak verilerek, ön hipofizin **ACTH ve büyüme hormonu salgılama potansiyelini** değerlendirmek için kullanılabilir.

Birincil (primer) noktürnal enürezis (gece altına ıslatma): Çocuklarda (5 yaşın üstü) ve erişkinlerde (65 yaş altmda) bu durumu tedavisi için desmopresin asetat tableti gece yatarken ağzıdan 200-400 mikrogram verilir. Bunun yerine sublingual tablet şeklinde de 120-240 mikrogram kullanılabilir.

Vazokonstriktör olarak kullanılışı: Kan basıncının yükseltilmesi için kullanılması kontrindikedir; bu amaçla myokard dolaşımını bozmayan sempatomimetik ilaç türleri tercih edilir. Sirozlu hastalarda **özofagus varisleri kanadığında,** portal kan akımını düşürmek ve kanamayı azaltmak için i.v. infüzyonla veya mümkün olan durumlarda radyoskopi altmda superior mezenterik arter içine infüzyonla, injeksiyonluk vazopresin solüsyonu uygulanır. İntraarteriyel uygulama vazopresinin sistemik kardiyovasküler yan tesirlerini azaltır; ancak, kanamayı durdurma yönünden sistemik uygulamaya göre daha üstün bulunmamıştır. Vazopresin, karaciğer kan akımını azalttığı için karaciğer yetmezliği belirtilerini şiddetlendirebilir. Bu indikasyonda terlipresin, etkisinin daha uzun sürmesi ve fibrinolizi aktive etmediğinden pıhtılaşmayı bozmaması nedeniyle vazopresine tercih edilir. Özofagus varisi kanamalarının yaklaşık %80'inde kanamayı kontrol altına aldığı ve bir ay içindeki mortaliteyi yaklaşık % 75 oranında azalttığı bulunmuştur. **Terlipresin** bu indikasyonda 4 saatte bir 2 mg injeksiyon şeklinde, kanamasız süre 24–48 saate çıkana kadar verilir.

İntravenöz infüzyon için 20–40 Ü vazopresin, 100 ml izotonik sodyum klorür solüsyonuna katılır ve en az 20 dakika boyunca infüze edilir. Bu sırada kardiyovasküler yan tesirler bakımından hasta yakından izlenmelidir.

Vazokonstriktör etkisi vazopresinden daha güçlü olan felipresin, beyin ameliyatlarında **lokal uygulanarak vazokonstriksiyonla kanamayı durdurmak** için kullanılabilir. Bu madde, **lokal anestezik solüsyonlarına** sempatomimetik ilaçlar yerine vazokonstriktör olarak katılabilir (bkz. 56. Konu). Sempatomimetik içeren lokal anestezik solüsyonları trisiklik antidepresan ilaç alan hastalarda hipertansif krize neden olduğu halde, felipresin içeren solüsyonların böyle bir yan tesiri yoktur.

Hafif veya orta şiddetteki hemofili ve von Willebrand hastalığı olgularında kanamayı önlemek veya azaltmak için kullanılışı: Bu olgularda travmadan sonra oluşan kanamayı veya ameliyatla ilişkili kanamayı azaltmak için ameliyattan önce intranazal veya i.v. ya da ciltaltı injekisonla desmopresin uygulanır. 12 saat ara ile tekrarlanabilir.

Diğer kullanış yerleri: Desmopresin asetat, postoperatif polyuria veya polidipsinin ve hipofizektomi yapıldıktan sonra gelişen polyuria ve polidipsinin tedavisi için kullanılabilir. Diğer tedavi yöntemleri ile (barsak içeriğinin emme ile boşaltılması gibi) birlikte, barsak parezisi veya paralizisinin tedavisi için, 5–10 ünite i.m. vazopresin injeksiyonu yapılabilir. Kolesistografide pürgatif ilaçlarla barsak boşaltıldıktan sonra kalın barsakta biriken gazların çıkarılması için de vazopresin kullanılabilir.

Yan tesirleri ve kontrindikasyonları

Vazopresin yüksek dozda verildiğinde ciltte solukluk, bulantı, kusma, geğirme,karın ağrısı ve defekasyon duygusu uyandırma gibi yan tesirler sık görülür. Kadınlarda uterus kasılması nedeniyle pelviste ağrıya neden olabilir. Koroner damarları büzdüğünden koroner arter hastalığı olanlarda angina pektoris ağrısı, akut myokard infarktusu veya kolaps meydana getirebilir. Sıvı alımı kısıtlanmadan uygulandığı takdirde hiponatremi ile birlikte su retansiyonu yapması, su zehirlenmesine ve bu arada hiponatremi fazlaysa konvülsiyonlara yol açabilir. Doğal kaynaklı olan preparatlarla daha sık olmak üzere, alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Vazopresin preparatlarının intranazal uygulanması burun mukozasında irritasyona, ülserasyona ve lokal alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Desmopresin intranazal uygulandığında burun kanaması, nazal konjestiyon ve rinit yapabilir.

Vazopresin koroner kalp hastalığı olanlarda ve azot retansiyonu bulunan kronik nefritli hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır; bunlarda diabetes insipidus varsa tedavi için tiazid türevi bir diüretik kullanılabilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda vazopresin yetmezlik belirtilerini artırabilir. Astmalı hastalarda nöbetleri sıklaştırabilir. Su retansiyonu yapması nedeniyle migrenli ve epilesili hastalarda nöbetleri sıklaştırabilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda yetmezlik belirtilerini artırabilir.

Çeşitli ilaçların vazopresin salgılanması ve vazopresinin etkinliği üzerindeki etkileri

Nikotin ve nikotinik etkili ilaçlar (SSS'ne nüfuz edebilen antikolinesterazlar dahil), beta–adrenerjik agonistler, estrojenler, projesteron, morfin ve diğer opioid ilaçlar, barbitüratlar, genel anestezikler ve prostaglandinler vazopresin salgılanmasını artırırlar. Alkol, fenitoin, nalokson ve alfa–adrenerjik agonistler salgılanmayı inhibe ederler.

Bazı ilaçlar vazopresinin böbrekler üzerindeki antidiüretik etkisini **potansiyalize ederler;** bunlara örnek klorpropamid, tiazid türevi diüretikler ve karbamazepindir.

Furosemid ve etarinik asid gibi güçlü diüretik ilaçlar ve osmotik diüretikler böbrek medullasında tubulus lumenin içi ile dışı arasındaki osmotik gradiyenti küçülterek vazopresinin **antidiüretik etkisini azaltırlar.** Bipolar dep-

resyon tedavisi için kullanılan lityum tuzları, olasılıkla G_s düzenleyici proteini üzerindeki etkileri sonucu, toplayıcı kanal hücrelerinde AVP'ye-duyarlı adenilil siklaz'ı inhibe ederek **AVP'ye-dirençli poliüri** (iyatrojenik nefrojenik diabetes insipidus) yaparlar. Li^+'a bağlı bu geri-dönüşlü bozukluk, amilorid vermek suretiyle düzeltilebilir; bu diüretik ilaç Li^+'un filtrattan toplayıcı kanal epitel hücresine girmesini engeller.

Bu konuda ek bilgi Kitabın 10. Baskısında vardır (bkz. s.1380).

Vazopresin antagonistleri: Bu grupta halen 2 ilaç kullanılmaktadır. Bunlardan yeni çıkan bir ilaç olan **tolvaptan** vazopresinin böbrek dahil hedef organlarındaki V_2 tipi reseptörlerini antagonize eder. 18 yaş üstündeki erişkinlerde ağızdan günde bir kez verilerek uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromunda gelişen hiponatreminin tedavisi için kullanılır. Hipovolemik hiponatremi, diabetes mellitusla ilişkili psödohiponatremi, anüri, hacim deplesyonu, hipernatremi, susamayı algılamanın bozulması, gebelik ve emzirme gibi durumlarda kontrendikedir. Sıvı alımı kısıtlanan hastalarda, dehidratasyon gelişip gelişmediği izlenmelidir. Yan tesirleri arasında bulantı, kabızlık, ağız kuruluğu, dehidratasyon, susama, ateş, hiperglisemi, hiperkalemi ve kaşıntı bulunur. Hipernatremi, hipoglisemi, senkop ve hiperürisemi yaptığı bildirilmiştir. Vazopresin antagonistlerinin ikincisi tetrasiklin türevi olan ve antibiyotik olarak artık kullanılmayan **demeklosiklin** (demetilklortetrasiklin)'dir. Bu ilaç toplayıcı kanal hücrelerinde AVP etkisini bilinmeyen bir mekanizma ile antagonize ederek poliüri ve poldipsi yapabilir; **uygunsuz AVP salgılanmasına bağlı su zehirlenmesinin tedavisi için kullanılır.** Başlangıçta ağızdan günde bölünmüş dozlar halinde 0.9-1.2 g verilir; idame dozu günde 0.6-0.9 g'dır. Türkiyede pazarlanmamıştır.

Vazopresinin uygunsuz salgılanması

Osmotik nitelikte olmayan uyarılar tarafından AVP salgılanmasının artırılması ve böylece AVP salgılanmasının osmotik kontrolden kurtulması sonucu devamlı hormon salgılanması, **hipotonik hiponatremi** (serum sodyum konsantrasyonu 120 mEq/L'nin altında) oluşturur. Normal durumda plazmanın hipotonik hale gelmesi AVP salgılanmasını durdurduğu halde söz konusu durumda bu olmaz. Su retansiyonu ve dilüsyona bağlı hiponatremi, renal sodyum itrahının devam etmesi ve idrar osmolalitesinin yüksekliği ile karakterize olan bu duruma, **uygunsuz ADH salgılanması sendromu** adı verilir. **Bazı santral sinir sistemi hastalıklarında** (menenjit ve travma gibi) ortaya çıkabileceği gibi, AVP salgısını ve etkisini artıran **ilaçlar** (örneğin klorpropamid, tolbutamid, nikotin, tiazid diüretikler ve spironolakton, trisiklik antidepresanlar [amitriptilin, desipramin gibi], barbitüratlar, karbamazepin, tranilsipromin), çeşitli nöroleptikler (tioridazin, flufenazin, haloperidol vb gibi), bazı antineoplastik ilaçlar (siklofosfamid ve vinca alkaloidleri) ile de bu sendroma benzeyen **dilüsyonel hiponatremi** oluşur. Akciğer küçük-hücreli kanserinde ve diğer bazı malign tümör olgularında tümör dokusundan kontrolsuz bir şekilde aberrant AVP salgılanması sonucu da söz konusu sendrom oluşabilir. Ağrı, mental stres ve travma gibi durumlar ve yukarıda sayılanlara ilave olarak diğer bazı hastalıklar da bu sendroma neden olabilirler. Sendrom yaşlılarda idiyopatik olarak ortaya çıkabilir. Su alımını kısıtlamaksızın normal bir kimseye aşırı dozda ve yinelenerek vazopresin injeksiyonu bu sendromu taklit eden bir klinik tablo oluşturur. İkincil (pitüviter) adrenal korteks yetmezliği de sözkonusu sendromu taklit edebilir.

Tedavisi için vazopresin antagonisti tolvaptan ve demeklosiklin (bkz. yukarıya) kullanılır: Sendromun SSS lezyonuna bağlı olduğu olgularda, hipotalamusta vazopresin sentez eden hücreler üzerindeki opioid peptiderjik sinir etkinliğini azaltan **nalokson gibi narkotik antagonisti** ilaçlarla tedavi yapılabilir. Demeklosiklinin, vazopresin fonksiyonu normal kimselerde antibiyotik olarak kullanıldığında bazı olgularda geçici nefrojenik diabetes insipidus yaptığı gözlemlenmiştir.

2. OKSİTOSİN

Oksitosik ilaçlar ile ilgili 85. Konuda değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. ÖN HİPOFİZ HORMONLARI VE ANALOGLARI

1. **Kortikotropin (ACTH) müstahzarları:**
   Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.
2. **Gonadotropin müstahzarları:**
   i) **İnsan menopozal gonadotropini içerenler:**
   - Menogon Ampul I.M./S.C. (Ferring): 75 IÜ menotropin, 5 ampul/kutu.
   - Merional Flakon I.M./S.C. (Ali Raif): 75 IÜ ve 150 IÜ menotropin, 1 flakon/kutu.

   ii) **İnsan koryonik gonadotropini (hCG) içerenler:**
   - Pregnyl Ampul I.M. (Merck Sharp & Dohme): 1500 IÜ hCG, 1 ml x 3 ampul/kutu; 5000 IÜ hCG, 1 ml x 1 ampul/kutu.

   iii) **Gebe kısrak serumu gonadotropini içerenler:**
   Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

   iv) **Ürofollitropin (insan FSH) müstahzarları:**
   - Fostimon Flakon I.M./S.C. (Ali Raif): 75 IÜ ve 150 IÜ urofolitropin, 1 flakon/kutu.

   v) **Follitropin alfa ve beta müstahzarları (rekombinant insan FSH'si):**
   - Gonal-F Enjeksiyon Kalemi (Merck İlaç): 300 İÜ follitropin alfa/0,5 ml, 0,5 ml x 1 kalem/kutu; , 450 İÜ follitropin alfa /0,75 ml, 0,75 ml x 1 kalem/kutu; 900 İÜ follitropin alfa /1,5 ml, 1,5 ml x 1 kalem/kutu.
   - Gonal-F Flakon S.C. (Merck İlaç): 75 İÜ, 150 İÜ ve 1050 İÜ follitropin alfa, 1 flakon/kutu.
   - Puregon Enjektör Kartuşu (Merck Sharp & Dohme): 300 İÜ follitropin beta /0,36 ml, 0,36 ml x 1 kartuş/kutu; 600 İÜ follitropin beta /0,72 ml, 0,72 ml x 1 kartuş/kutu; 900 İÜ follitropin beta /1,02 ml, 1,02 ml x 1 kartuş/kutu.
   - Puregon Flakon S.C. (Merck Sharp & Dohme): 100 İÜ follitropin beta/0,5 ml, 1 flakon/kutu.

   vi) **Lutropin alfa müstahzarları (rekombinant insan LH'si):**
   - Luveris Flakon S.C. (Merck İlaç): 75 İÜ lutropin alfa, 1 flakon/kutu.

   vii) **Koriyon gonadotropin alfa müstahzarları (rekombinant insan koryonik gonadotropini):**
   - Ovitrelle Hazır Enjektör S.C. (Merck İlaç): 250 mcg koriyon gonadotropin alfa /0,5 ml, 0,5 ml x 1 enjektör/kutu.

* **Koriyonik gonadotropin (idrar kaynaklı):**
- Choragon Ampul İ.M. (Er-Kim): 5000 İÜ koriyonik gonadotropin (idrar kaynaklı), 1 ml x 3 ampul/kutu.
- Pregnyl Ampul İ.M. (Merck Sharp & Dohme): 1500 İÜ koriyonik gonadotropin (idrar kaynaklı), 1 ml x 3 Ampul/kutu.

3. **Somatropin (biyosentetik insan büyüme hormonu) müstahzarları:**
- Genotropin Kartuş (Pfizer): 16İÜ (5.3mg) ve 36 İÜ (12mg) somatropin, 1 kartuş/kutu.
- Genotropin Miniquick Hazır Enjektör S. C. (Pfizer): 1,8 İÜ (0,6mg), 2,4 İÜ (0,8mg), 3 İÜ (1mg), 3,6 İÜ (1,2mg), 4,2 İÜ (1,4mg), 4,8 İÜ (1,6mg), 5,4 İÜ (1,8mg) ve 6 İÜ (2mg) somatropin, 7 enjektör/kutu.
- Humatrope Enjektör kartuşu (Lilly): 18 İÜ (6mg), 36 İÜ (12mg) ve 72 İÜ (24mg) somatropin, 1 kartuş/kutu.
- Norditropin Simplexx Enjektör kartuşu (Novo Nordisk): 15 İÜ (5mg)/1,5ml, 30 İÜ (10mg)/1,5ml ve 45 İÜ (15mg)/1,5ml somatropin, 1 kartuş/kutu
- Saizen Hazır Enjektör S.C. (Merck İlaç): 8 mg somatropin, 1 set/kutu.

4. **Prolaktin müstahzarları:**
Türkiye'de müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.

5. **Tirotropin (TSH) müstahzarları:**
- Thyrogen Flakon I.M. (Genzyme): 0,9 mg tirotropin alfa, 2 flakon/kutu.

II. HİPOTALAMİK HORMONLAR VE ANALOGLARI

1. **Gonadorelin (GnRH) asetat müstahzarları:**
- LH-RH Ferring Ampul I.V. (Ferring): 0,1 mg gonadorelin asetat/ml, 1 ml x 1 ampul/kutu.

2. **Gonadorelin (GnRH) analoglarının müstahzarları:**

i) **Buserelin asetat müstahzarları:**
- Suprefact Pro-İnjectione Flakon S.C. (Sanofi Aventis): 5,5 mg buseralin asetat/5,5 ml, 5,5 ml x 2 flakon/kutu.
- Suprefact Nazal Aerosol (Sanofi Aventis): 0,1 mg buseralin asetat/püskürtme, 1 flakon/kutu.
- Suprecur Nazal Sprey (Sanofi Aventis): 0,15 mg buseralin asetat /püskürtme, 1 flakon/kutu.

ii) **Triptorelin asetat müstahzarları:**
- Decapeptyl Hazır Enjektör S.C. (Ferring): 0,1 mg triptorelin asetat/ml,1 ml x 7 enjektör/kutu.
- Decapeptyl Hazır Enjektör I.M./S.C. (Ferring): 3,75 mg triptorelin asetat, 1 enjektör/kutu.

iii) **Löprorelin asetat müstahzarları:**
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.

iv) **Goserelin asetat müstahzarları:**
- Zoladex Depot Sübkütan İmplant (AstraZeneca): 3,6 mg goserelin asetat, 1 enjektör/kutu.
- Zoladex La Depot Sübkütan İmplant (AstraZeneca): 10,8 mg goserelin asetat, 1 enjektör/kutu.

3. **Gonadorelin (GnRH) reseptör antagonisti müstahzarları:**

a) **Setroreliks asetat müstahzarları:**
- Cetrotide Flakon S.C. (Merck İlaç):0,25 mg setroreliks asetat, 1 ve 7 flakon/kutu.

4. **Somatostatin-14 asetat müstahzarları:**
- Somatosan Ampul I.V. (DEM): 3 mg somatostatin, 1 ampul/kutu.
- Somatostatin-Eumedica Flakon I.V. (Adeka): 3 mg somatostatin, 1 flakon/kutu.

5. **Oktreotid asetat müstahzarları:**
- Sandostatin Ampul S.C./I.V. (Novartis): 0,1 mg oktreotid/ml, 1 ml x 5 ampul/kutu.
- Sandostatin Flakon I.M. (Novartis): 10 mg, 20 mg ve 30 mg oktreotid, 1 flakon/kutu.

6. **Sermorelin (somatorelin, GHRH) müstahzarları:**
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.

III. ARKA HİPOFİZ HORMONLARI

1. **Desmopresin asetat müstahzarları:**
- Minirin Sublingual Tablet (Ferring): 60 meg ve 120 mcg desmopresin asetat, 30 tablet/kutu.
- Minirin Ampul (Ferring): 4 mcg desmopresin asetat /ml, 1 ml x 10 ampul/kutu.
- Minirin Nasal Sprey (Ferring): % 0,01 desmopresin asetat, 2,5 ml şişe/kutu.
- Minirin İntranazal Solüsyon Rinil (Ferring): % 0,01 desmopresin asetat, 2,5 ml şişe/kutu.
- Desmovital Nazal sprey (Er-Kim): % 0,01 desmopresin asetat, 6 ml şişe/kutu

2. **Lipresin müstahzarları:**
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.

3. **Terlipresin asetat müstahzarları:**
- Glypressin Flakon I.V. (Ferring): 1 mg telipresin asetat, 1 flakon/kutu.

4. **Vazopresin müstahzarları:**
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.

5. **Vazopressin tannat müstahzarları**
Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.

IV. DİĞER İLAÇLAR

1. **Bromokriptin mezilat müstahzarları:**
- Parlodel Tablet (Meda Pharma): 2,5 mg bromokriptin mezilat, 30 tablet/kutu.
- Parlodel- SRO Yavaş Salımlı Kapsül (Meda Pharma): 2,5 mg bromokriptin mezilat, 7 kapsül/kutu; 5 mg bromokriptin mezilat, 28 kapsül/kutu.

2. **Kabergolin müstahzarları:**
- Cabaser Tablet (Pfizer): 1 mg ve 2 mg kabergolin, 20 tablet/kutu.
- Dostinex Tablet (Pfizer): 0,5 mg kabergolin, 2 ve 8 tablet/kutu.

3. **Lizurid hidrojenmaleat müstahzarları:**
- Dopergin Tablet (Bayer): 0,2 mg lizurid hidrojenmaleat, 30 tablet/kutu.

4. **Danazol müstahzarları:**
- Danasin Kapsül (Koçak): 50 mg, 100 mg ve 200 mg danazol, 100 kapsül/kutu.

IX. BÖLÜM

OKSİTOSİK İLAÇLAR

85. KONU OKSİTOSİK İLAÇLAR, 1271
I. OKSİTOSİN, 1271
II. ERGOT ALKALOİDLERİ, 1278
III. PROSTAGLANDİNLER, 1279
IV. HİPERTONİK SOLÜSYONLAR, 1280

85. Konu
OKSİTOSİK İLAÇLAR

Giriş • Uterus düz kasının fizyolojik ve farmakolojik genel özellikleri • I. Oksitosin • Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri • II. Oksitoksin Preparatları • Kullanılışı • II. Ergot Alkaloidleri • Uterus Üzerine Etkileri • Farmakokinetik Özellikleri • Kullanılış• III. Prostaglandinler • Oksitosin ile karşılaştırma • Preparatları • Kullanılışı • IV. Hipertonik Solüsyonlar • Müstahzar Örnekleri•

Uterus düz kasını (myometriyumu) stimüle ederek uterusun motilitesini artıran ilaçlara oksitosik ilaçlar adı verilir. Bunlar genellikle : (i) doğum eylemini başlatmak (indüksiyon) ve güçlendirmek için, (ii) doğumdan sonra uterusun büzülmesini ve plasentanın atılmasını hızlandırmak, postpartum kanamayı önlemek veya kontrol altına almak için ve (iii) bazı durumlarda tıbbi aborsiyon yapmak için kullanılırlar. Uterus kontraksiyonları zayıflamışsa onları güçlendirmek için bazen doğum sırasında da kullanılırlar. Oksitosik olarak oksitosin, ergonovin, metilergonovin, bazı prostaglandinler (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, 15-metil-$PGF_{2\alpha}$, gemeprost gibi) ve hipertonik solüsyonlar kullanılır.

Uterus düz kasının fizyolojik ve farmakolojik genel özellikleri : Uterus düz kası tek üniteli tiptedir; eksitasyon dalgası, hücreden hücreye aralarındaki düşük rezistanslı sıkı kavşak ("tight junction") adlı temas noktalarından geçmek suretiyle yayılır. Hücrenin depolarizasyonu kontraksiyona neden olur; depolarizasyondan Ca^{2+}'a ve Na^{+}'a karşı permeabilite artması sorumludur. Eksitasyon–kontraksiyon kenetini Ca^{2+} sağlar. Uterus düz kası spontan olarak impuls üretme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle, denerve edildiğinde spontan motilitesinde belirgin bir azalma olmaz ve in vitro olarak vücut dışında yaşatılan uterus veya uterus parçası spontan hareket gösterir.

Uterus kası zayıf bir sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir; bazı türlerde innervasyon yoktur. Bu innervasyonun uterus düz kaslarının çalışması yönünden fazla bir öneminin olmadığı sanılmaktadır. Sempatolitik veya parasempatolitik ilaçlar uterusun motorik fonksiyonunda önemli bir etki oluşturmazlar. Uterus düz kasında α–adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu kasılmaya, β_2–adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ise gevşemeye ve motilitede azalmaya neden olur. Uterus düz kasının sempatomimetik etkenlere verdiği yanıtın niteliği memeli hayvanın türüne, insanda menstrüel siklusun dönemine, gebeliğin bulunup bulunmamasına ve gebeliğin dönemine bağlıdır.

Uterus düz kasının duyarlığı hormonlar tarafından düzenlenir. Prepubertal dönemde ve menopozdan sonra myometriyum inaktif durumdadır, pubertede motilite artar. Uterus motilitesinin düzenlenmesinden esas olarak estrojenler sorumludurlar; bunlar uterus düz kasının stimüle edici etkenlere karşı duyarlığını artırırlar. İnsanda menstrüel siklusun estrojenlerin egemen durumda olduğu ilk iki haftasında, spontan motilite artar. Luteal dönemde motilite azalmıştır; bundan projesteronun sorumlu olması olasıdır.

Estrojenler uterus düz kas hücresinin transmembran potansiyelini azaltırlar ve depolarizasyonunu fasilite ederler. Projesteron ise bu hücrede hiperpolarizasyon yapar ve depolarizasyonu güçleştirir.

Uterus düz kas hücresinin kimyasal uyaranlara karşı duyarlığı, ortamdaki estrojen/projesteron konsantrasyon oranına bağımlıdır.

I. OKSİTOSİN

Arka hipofizde, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerindeki magnaselüler nöronların aksonlarının ucundan salgılanır.Yapıca vazopresine benzer; onun gibi siklik bir nonapeptiddir. 1 ve 6 numaralı pozisyonlardaki sistein rezidüleri arasında disülfür köprüsüne sahiptir ve molekülü bir halka kısmı ile ona bağlı bir kuyruk kısmından oluşur. Vazopresine göre oldukça zayıf antidiüretik etki gösterir.

Oksitosin'in arka hipofizde depolanması ve oradan salgılanma mekanizması vazopresininkine benzer.Oksitosin salgılanmasına yol açan etkenlerden biri, uterus ve vajinanın genişlemesi ve mekanik olarak uyarılmasıdır; meme areolasındaki dokunma reseptörlerinin uyarılması da oksitosin salgısını artırır. Oralardaki aferent sinirlerin ucundan kalkan impulslar refleks olarak, hipotalamustaki oksitosin salıverilmesi ile ilgili nöronları uyarırlar. Koitus sırasında vajinanın uyarılması nedeniyle oksitosin salgılanması artar. Bu uyarıların hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik nukleuslarındaki, oksitosin salgılayan nöronların somalarını etkilemesine beyindeki kolinerjik veya dopaminerjik yolaklar aracılık eder. Hemoraji ve psikojenik stres (korku ve endişe gibi) de oksitosin salgılanmasını artırır. Nörohipofizden oksitosin salıverilmesini etkileyen fizyolojik ve farmakolojik etkenler Tablo 85.1'de gösterilmiştir.

Oksitosin salgılayan sinir uçlarında bu peptid nörofizin 1 ile bağlanmış olarak bulunur (bkz. 84. Konu). Bu uçlarda oksitosin ile birlikte met–enkefalin de depolanır ve iki peptid birlikte salıverilirler. Met–enkefalin sinir ucundan oksitosin salgılanmasını inhibe eder (negatif feedback inhibisyon). Morfin ve benzeri opioid ilaçlar da salgılanmayı inhibe ederler. Çok şiddetli ağrı, vücut temperatürünün artması ve fazla gürültü olasılıkla beyindeki opiaterjik nöron sistemi aracılığı ile oksitosin salgılanmasını azaltır.

Normal olarak oksitosin plazmada, ancak saptanabilir düzeydedir (1–10 pg/ml);ovülasyon, doğum eylemi, laktasyon ve erkek ve kadınlarda bazı stres durumlarında plazmadaki miktarı artar. Gebelik sırasında, plazmadaki oksitosin konsantrasyonu giderek artar; gebelikten önce ise plazmada devamlı olarak bulunmaz. Doğum eyleminin

TABLO 85.1
Nörohipofizden oksitosin salgılanmasını artıran ve azaltan etkenler[1]

A. Fizyolojik olaylar (hepsi de salgılanmayı artırır)	B. Kimyasal etkenler	
	a) Salgılanmayı artıranlar:	b) Salgılanmayı azaltanlar:
Doğum	Anjiotensin	Etil alkol
Meme emme	Kolesistokinin	Narkotik analjezikler
Plazmanın hipertonikliği	Vazoaktif intestinal peptid	Atriyal natriüretik hormon
Bulantı	Noradrenalin	Relaksin
Hacim büzülmesi		
Doyma		

1. Reeves ve Andreoli, 1992'den alınmıştır.

başlangıcından hemen önce ani bir yükselme olmaz; fakat eylem başladıktan sonra oksitosin salgılanması ve plazma düzeyi daha da artar; eylemin ikinci döneminde jugular venden alman plazmadaki konsantrasyonu 0.8–0.9 mÜ/ml'dir. Bu, oksitosinin plazmadaki doruk konsantrasyonunu oluşturur. Doğum eylemi sırasında oksitosin salgılanmasının refleks sonucu ikincil olarak arttığına inanılmaktadır. Ancak bu durum doğum eyleminin başlamasında oksitosin'in primer bir rolünün olmadığı şeklinde yorumlanmamalıdır. Gebelik sırasında myometriyum hücrelerinde oksitosin reseptörü sayısının giderek arttığı bulunmuştur. Artma belli bir düzeye ulaştığında, uterus kasının oksitosine duyarlığı yeterli dereceye varmış olabilir ve bu durum eylemin başlamasını sağlayabilir. Gebelik sırasında paryetal desidua'daki oksitosin reseptörleri de artar ve eylem sırasında maksimuma erişir, oksitosin desidua'da prostaglandin sentezini de artırır. Desidua'daki prostaglandinler myometriyuma nüfuz ederler; uterus tonus ve motilitesini artırarak oksitosin'in aynı yerdeki direkt etkisini pekiştirirler. Doğum eyleminin başlaması için ortamda mutlaka oksitosin bulunmasına gerek yoktur; ancak oksitosin yokluğunda doğum eylemi yavaşlamış bir şekilde gelişir.

Miyadından önce başlayan doğum eylemini durdurmak için bir zamanlar i.v. infüzyonla kullanılmış olan etil alkol (bkz. 61. Konu), hipofizden oksitosin salgılanmasını inhibe ederek uterus kasılmalarını durdurur. Aynı amaçla kullanılan ve bir NSAİİ olan (bkz. 66. Konu) indometasin uterusta prostaglandin sentezini inhibe ederek aynı etkiyi yapar. Doğumdan sonra plazmadaki oksitosin konsantrasyonu sıfıra döner. Bebeğini emziren annelerde meme başının emilmesi veya başka şekilde mekanik uyarılması oksitosin salgılanmasına neden olur ve plazmadaki konsantrasyonu kısa bir süre için artırır. Bunun, emziren kadınlarda sütün boşalmasını sağlama yönünden fizyolojik önemi vardır; bu esnada prolaktin salgılanması da artar. Emziren annenin acıkıp ağlayan bebeği görmesi sonucu psişik refleks ile de oksitosin salgılanması artar.

Farmakokinetik özellikleri: Oksitosin ağız yolundan alındığında barsakta kimotripsin tarafından hidrolizle inaktive edilir. Burun ve ağız mukozasından veya doku içindeki injeksiyon yerinden çabuk absorbe edilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Endojen oksitosin veya dışardan injeksiyonla verilen hormon, karaciğer ve böbreklerdeki enzimler tarafından hızlı bir şekilde inaktive edilir. Plazmada eliminasyon yarılanma ömrü 1–6 dakika arasındadır. Gebelik esnasında beliren ve plasenta ile uterustan salgılandığı sanılan bir peptidaz enzimi (oksitosinaz) oksitosinin yıkımını daha da hızlandırır.

Preparatlarının standardizasyonu: Oksitosin preparatlarının ve arka hipofiz preparatlarının oksitosik etkinliği biyoeseyle standardize edilir. Uluslararası standart preparasyonunun 0.5 mg'ı bir ünitelik oksitosin etkinliği gösterir. Bu konuda ayrıntılı bilgi 10. Baskıda verilmiştir (bkz. s. 1386).

Fizyolojik ve farmakolojik etkileri

Oksitosin çeşitli hedef hücrelerdeki etkilerini kendine özgü reseptörleri (OT reseptörleri) ve ayrıca vazopresin V_1 ve V_2 reseptörlerini aktive ederek oluşturur. Oksitosinin kendi reseptörlerine karşı afinitesi, V_1 ve V_2 reseptörlerine karşı olan afinitesine göre 30–80 kez daha fazladır. Onun için vazopresin reseptörlerinin aktivasyonu oksitosin'in oksitosik dozuna göre yüksek dozlarda belirginleşir. {Tre^4–Gli^7}-oksitosin, OT reseptörlerinin, oksitosine kıyasla daha selektif olan bir agonistidir. Diğer bir oksitosin analoğu olan {Fen^2–Orn^8}-oksitosin ise vazopresin V_1 reseptörlerinin halen yapılmış en selektif olan bir agonistidir. OT reseptörlerinin uterus, meme bezi, böbrek ve ön hipofizde bulundukları gösterilmiştir. Bu reseptörler membranda fosfoinozitidaz ile kenetlenmişlerdir. Bu reseptörlerin aktivasyonu, membranda fosfatidilinozitol 4,5–bifosfatın hidrolizini stimüle ederek, inozitol trifosfat ve diasilgliserol oluşumunu artırır ve hücreyi bu ikinci ulaklar aracılığı ile (bkz. 76. konu) etkiler. OT reseptörlerinin homojen olmaması ve alt–tiplerinin bulunması olasılığı vardır.

Uterus : Oksitosin myometriyumun kontraksiyonlarının gücünü ve sıklığını artırır. Ufak dozda verildiğinde, kontraksiyondan sonra gevşemeyi engellemez. Yüksek dozda gevşemeyi engeller ve tonusu artırır; böylece uterusta kontraktür oluşturabilir. Ortamda yeterli miktarda estrojen yoksa (prepubertal dönemde olduğu gibi), oksito-

sin uterus düz kası üzerine etkisizdir. Gebelik sırasında artan estrojen konsantrasyonuna bağımlı bir şekilde myometriyumun oksitosine duyarlığı artar. Doğum eyleminin başlangıcında duyarlık maksimum derecededir. Gebeliğin 20. haftasında uterus kontraksiyonlarını başlatabilmek için i.v. oksitosin infüzyonunun 16–32 mÜ/dak hızında yapılması gerektiği halde, 40. haftada aynı yanıtın elde edilmesi için 2–8 mÜ/dak hızında oksitosin infizyonunun yeterli olduğu saptanmıştır.Bu duruma göre gebeliğin ortasından sonuna kadar olan süre içinde, uterusun oksitosine duyarlığın artması sonucu, gebeliğin üçüncü trimestrinde uterusun spontan hareketleri belirginleşir.

Meme bezi: Meme bezinin salgı yapan epitel hücrelerinden oluşan alveollerinin (asinusların) çevresindeki myoepiteliyal hücreler oksitosin tarafından kasılır. Bu kasılma alveoller içindeki basıncı artırır ve sütün duktuslara ve duktuslar üzerindeki sinuslara geçmesini sağlar. Sinuslar içindeki süt hafif bir emme (veya süt hayvanlarında sağma) ile kolayca dışarı atılır. Oksitosin alveol hücrelerinin süt salgılama fonksiyonunu etkilemez. Alveollerden sütün atılmasında sinirsel uyarıların bir rolü yoktur. Süt atılması oksitosin'in oluşturduğu hümoral uyarıya bağlı bir olaydır.

Oksitosinin, uterus düz kasları ve meme myoepiteliyal hücreleri üzerindeki etkilerine farklı oksitosin reseptörü alt–tiplerinin aracılık etmesi olasıdır.

Kardiyovasküler sistem: Oksitosin insanda ve deney hayvanlarında vazodilatör etki yapar ve bunun sonucu kan basıncını düşürür. Bu etkiye en duyarlı olan hayvan türü tavuklardır ve civciv kan basıncı yöntemi biyoesey için kullanılır. İnsanda yeterli dozda verildiğinde sistolik ve özellikle diyastolik kan basıncını düşürür; cilt ve ekstremitelerden geçen kan akımını artırır. Kalp debisini artırır ve refleks taşikardi oluşturur. Kan basıncı düşürücü etkisi anestezi altındaki insanlarda, normal bilinçli durumda olduğundan daha belirgindir. Son durumda baroreseptör refleksler etkin olduklarından, oksitosinin kardiyovasküler etkisinin belirgin biçimde ortaya çıkmasına engel olurlar. Çok yüksek dozda verilen oksitosin başlangıçta kan basıncında kısa süren bir düşme ve sonra daha uzun süren bir yükselme yapar. Kan basıncındaki yükselme oksitosin'in yüksek dozda, damar düz kaslarının vazopresin reseptörlerini aktive etmesine bağlıdır.

Oksitosin'in damar düz kaslarını gevşetmesi kendine özgü reseptörler aracılığı ile olur; oluşan vazodilatasyon otonomik blokör ilaçlar tarafından bloke edilmez. Damarlar dışındaki yapıların düz kaslarını gevşetmez.

Antidiüretik etki: Oksitosin, ADH'ye oranla zayıf bir antidiüretik etkinlik gösterir. Şöyle ki, oksitosik etki bakımından 1 ünitelik etkinlik gösteren oksitosin miktarı, antidiüretik etki yönünden 0.01 ünitelik etkinlik gösterir. AVP (arjinin vazopresin, bkz. 84. Konu) salıverilmesi gibi, oksitosin salıverilmesi de plazma hiperosmolalitesine bağlı olarak veya santral sinir sisteminde etkili çeşitli nöromediyatörler tarafından etkilenir. Anjiotensin, AVP yanında oksitosin salıverilmesini de stimüle eder. Ancak, normal durumda, oksitosin salıverilmesinin su homeostazına fizyolojik bir katkısının olup olmadığı belli değildir. Buna karşılık gebeliği sonlandırmak veya doğum eylemini başlatmak için uygulanan suprafizyolojik (farmakolojik) dozlardaki oksitosin i.v. infüzyonu; özellikle infüzyon hızı 20 miliünite/dakika'nın üstündeyse ve onunla birlikte kadına yaklaşık 3.5 litre'nin üstünde hipotonik sıvı verilmişse ciddi su zehirlenmesine neden olur. Ufak dozda uygulanan oksitosin'in antidiüretik etkisi belirgin olmaz. Bu etki böbrek toplayıcı kanallarındaki vazopresin V_2 reseptörlerinin aktive edilmesine bağlıdır ve adenilil siklaz aktivasyonu aracılığı ile meydana gelir.

Diğer etkileri: Oksitosin, vazopresin'in yaptığına benzer bir şekilde (bkz. 84.konu), ön hipofizden ACTH salgılanmasını artırır. Bu etkiye kortikotrof hücreler üzerindeki vazopresin V_{1B} reseptörler aracılık eder. Kanda prolaktin düzeyinin yükselmesine çoğu zaman oksitosin düzeyinin yükselmesi eşlik eder Oksitosin hipofizin laktotrof hücreleri üzerindeki direkt etkisiyle prolaktin salgılanmasını artırır; prolaktin salıverici bir faktör olarak fizyolojik rölünün olduğu sanılmaktadır. SSS üzerindeki etkisiyle annelik davranışını stimüle ettiği ve ayrıca amnezi yaptığı deney hayvanlarında gözlemlenmiştir.

Oksitosin'in çeşitli dokularda endokrin ve parakrin fonksiyon yapması olasıdır. Ovaryum, uterus, plasenta, testis, böbrek medullası, timus ve ön hipofiz gibi hipotalamus–dışı dokularda oksitosin ve/veya oksitosin mRNA'sının bulunduğu gösterilmiştir.

Oksitosin preparatları ve antagonisti

Oksitosin sentez suretiyle veya kasaplık hayvanların arka hipofizlerinden ekstraksiyon suretiyle elde edilir. Sentezinin kolay ve ucuz olması nedeniyle, günümüzde sentetik oksitosin doğal kaynaklı olanın yerini almıştır. Türkiyede sadece oksitosin injeksiyonluk solüsyonu pazarlanmıştır. Son zamanlarda oksitosin reseptör antagonisti atosiban, komplikasyonsuz prematür doğum eyleminin inhibisyonu için tıbbi kullanıma girmiştir; i.v. injeksiyon ve uzun süreli infüzyonla uygulanır.

Oksitosin injeksiyonluk solüsyonu: 5 veya 10 ünite oksitosin içeren 1 ml'lik ampuller halinde bulunur. Doğum eylemi sırasında uterusu stimüle etmek veya doğum sonu kanamasını durdurmak için yavaş i.v. injeksiyonla 5 ünite veya i.m. olarak 5–10 ünite verilir. Diğer bir alternatif i.v. infüzyonla verilmesidir. Bunun için 5–10 ünite oksitosin bir litre %5'lik glukoz solüsyonu içine ilave edilir.

Oksitosin burun spreyi: Mililitrede 40 ünite içeren solüsyon halinde hazırlanmıştır. Solüsyonu içeren plastik kabın sıkılması 0.1 ml (4 ünite) oksitosin püskürtür. Burun mukozasından hızlı şekilde absorbe edilir, etkisi 5–10 dakika içinde başlar. Süt salgılanmasının stimülasyonu için kullanılır. Bu amaçla emzirmeye başlamadan 2–5 dakika önce bir veya iki burun deliğine bir kez püskürtülür.

Oksitosin sitrat ve dezaminooksitosin: Sublingual yoldan uygulanan 100 Ü'lik tabletler halinde bulunur. Ağız mukozasından absorpsiyonu düzensiz bir şekilde olur.

Arka hipofiz tozu: ADH ile birlikte oksitosin içerir. Saf oksitosin bulunmadığı takdirde onun yerine arka hipofiz tozunun injeksiyonluk solüsyonu kullanılabilir. Mililitresinde 10 ünite oksitosik etkinlik içerir, yan tesir insidensi saf oksitosine göre yükseltir.

Kullanılışı

Oksitosin'in en önemli kullanılış alanı obstetriktir. Orada oksitosin çeşitli amaçlarla ve özellikle süresini dolduran gebelerde doğumun başlatılması (indüklenmesi) için kullanılır. Karaciğerde ve plazmada proteazlar tarafından çabuk inaktive edildiği için genellikle i.v. infüzyon suretiyle uygulanır. Doğum eyleminin indüklenmesi ve güçlendirilmesinde oksitosin, gerekirse ergometrin ile kombine edilir. Aynı şekilde doğum eylemi sırasında gelişmiş uterus atonisi ve kanamasının tedavisinde de tek başma oksitosin uygulanması yeterince etkili bulunmamışsa tedaviye ergometrin (veya metilergometrin) eklenir. Alternatif olarak kullanılmaları nedeniyle burada, oksitosin dışındaki ilaçların kullanılmasına da değinilmiştir.

Doğum eyleminin indüklenmesi ve idamesi : Süresini tamamlamış olan gebelerde baş pelvise yerleşmişse i.v. infüzyon şeklinde verilen oksitosin ile doğum ağrıları başlatılıp idame ettirilebilir.

Membranları (kesesi) yırtılmamış kadınlarda kaçıncı doğum olduğuna ve serviksin elverişliliğine bakılmaksızın doğum eylemi indüksiyonunda vajinanın dibine uygulanan dinoproston (vajinal süpozituvar, vajinal tablet veya jel şeklinde) doğum eylemi indüklemek için kullanılabilir (onaysız indikasyon). Prostaglandin türevi diğer bir ilaç olan mizoprostol da ağızdan veya vajinal içine uygulanır (Kayaalp, 2005); ancak Türkiyede oksitosik prostaglandin kullanılması jinekologlar arasında yerleşmemiştir ve dinoprostonun vajinal supozituvarı dışında halen preparatı pazarlanmamıştır.

Membranı (kesesi) yırtılmış kadınlarda oksitosin, dinoproston kadar etkilidir. Bunun için 10 ünite oksitosin 1 litre %0.9'luk sodyum klorür veya laktatlı Ringer gibi izotonik tuz solüsyonuna (bkz. 49. Konu) katılır; infüzyona dakikada 10 damla (0.5 ml) hızı ile başlanır. 15 dakikada bir infüzyon hızı duruma göre 5–10 damla artırılabilir; maksimum hız sınırı 60 damla (3 ml) / dak'dır. Bu şekilde yapılan uygulama ile olguların bir kısmında 12 saat içinde doğum olduğu saptanmıştır. İnfüzyon pompası varsa oksitosin infüzyonu tercihan *değişken hızlı bir pompa* ile yapılır.

Oksitosin infüzyonuna başlamadan önce membran yırtılmamışsa amniyotomi yapılır. Bu, ilacın etkinliğini ve başarı oranını artırır. Amniyotomi yapmadan önce, *oksitosin'e duyarlık testi* yapılarak hastanın oksitosinle indüklenmeye elverişli olup olmadığı hakkında fikir edinilebilir. Bunun için ml'de 0.05 ünite oksitosin içeren 5 ml'lik bir steril solüsyon hazırlanır; solüsyon dakikada 1 ml hızında i.v. olarak yavaş injekte edilir.Beş dakika süren bu injeksiyon sırasında uterusta kontraksiyon meydana gelmesi, testin pozitif olduğunu gösterir; kontraksiyon oluşunca injeksiyon kesilir. Testin pozitif olduğu olgularda amniyotomi yapılır ve sonra oksitosin infüzyonuna başlanır.

Başka bir programda (Kayaalp, 2005) doğum eylemi indüksiyonu için oksitosin, başlangıçta dakikada 0.001-0.002 ünite hızında i.v. infüzyonla verilir; en az 30 dakikalık aralarla doz, her 10 dakika boyunca sayılan kasılma en fazla 3-4 olana kadar artırılır. Bunun için 0.012 ünite/dakika hızına çıkılmasının yeterli olduğu bildirilmiştir (müsaade edilen en yüksek hız dakikada 0.02 ünitedir; ancak tavsiye edilen maksimum sınır 0.032 ünite/dakikadır. Standart seyreltme oranı 10 ünite oksitosinin (5 ünitelik 2 ampulun) 500 ml %0.9'luk salin veya %5'lik dekstroz solüsyonuna katılmasıdır. Bu seyreltilmiş solüsyonun saatte 3 ml hızında infüze edilmesi dakikada 0.001 ünite oksitosin verilmesine eşdeğerdir. Eğer 30 ünite oksitosin 500 ml solüsyonda seyreltilmişse 1 ml/saat hızı, 0.001 ünite/dakika'ya eşdeğerdir.

İnfüzyon sırasında, doğum ağrıları başlayıp etkin ve kararlı bir duruma geldikten sonra infüzyona son verilir. İnfüzyon boyunca uterus kontraksiyonlarının niteliği ve fötusun kalp sesleri devamlı olarak izlenmelidir. İnfüzyon sırasında kasılmalar, yırtılma riski yaratacak kadar güçlü olursa veya uterusta kontraktür oluşursa infüzyon kesilir.

Doğum eyleminin birinci ve ikinci dönemi: Bu dönemde oksitosik ilaç vermekten mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir. Bu ilaçlarla kontraksiyonların güçlendirilmesi, serviks veya uterusun yırtılmasına veya oluşan kontraktür sonucu fötusta asfiksi meydana gelmesine neden olur. Ancak belirgin uterus atonisi varsa, indüksiyon için verilenden daha düşük hızda olmak üzere i.v. infüzyonla kısıtlı bir süre için oksitosin verilebilir.

Doğum eyleminin üçüncü döneminde ve doğum–sonu dönemde kullanılışı: Eylemin üçüncü döneminde standart uygulama olarak, önden gelen omuzun dışarı çıkmasından sonra veya en geç bebeğin doğmasından hemen sonra 5 ünite oksitosin ve 500 mikrogram ergometrin veya metilergometrin i.m. injekte edilir. Oksitosin + ergometrin veya metilergometrin kombinasyonu bu ilaçların tek başlarına verilmesine göre daha güçlü oksitosik etki yapar; ancak bulantı ve kusma olasılığını da artırır. Eklampsi veya pre-eklampsi'de olduğu gibi ergometrin ve metil türevi uygun değilse sadece oksitosin uygulanır (onaysız indikasyon, BNF49, 2005, s.393).

Doğum eylemi ile ilişkili kanamanın önlenmesi ve tedavisi: Tamamlanmamış (yarım kalmış) düşük veya aborsiyonun neden olduğu uterus kanaması intramüsküler uygulanan oksitosin + ergometrin (veya metilergometrin) kombinasyonu ile kontrol altına alınabilir. Doz hastanın durumuna ve kan kaybının derecesine göre ayarlanır. Bu kombinasyon uterusun cerrahi olarak boşaltılmasından önce (özellikle girişim gecikmiş olarak yapılıyorsa) görece sık kullanılır. Kombinasyon gebeliğin erken döneminde daha etkilidir (BNF62, 2011).

Doğum eyleminin aktif bir şekilde yönetimi doğumsonu (postpartum) kanama riskini azaltır. Doğum-sonu kanamasının kontrol altına alınması için önden gelen omuzun çıkmasından sonra veya en geç, bebek çıktıktan hemen sonra i.m. injeksiyonla oksitosin uygulanır. Daha güçlü etki gerekiyorsa ve gebede hipertansiyon yoksa 500 mikrogram ergometrin (veya metilergometrin) ile 5 ünite oksitosin kombinasyonu i.m. uygulanır (bu iki ilacın belirtilen dozda sabit kombinasyon preparatı olan Syntometrine halen Türkiye'de pazarlanmamıştır). Oksitosin ergometrinle birlikte uygulandığında, tek başına uygulanmasına göre daha sık bulantı, kusma ve kan basıncı yükselmesi yapar.

Aşırı kanama durumunda uterus içinde plasenta parçaları kalmış olması olasılığı fazladır ve bunların çıkartılması gerekir.

Uterus atonisi (uterus tonusunun azalması sonucu gevşeklik) varsa bu durum da kanamayı artırır. Bunun için aşağıdaki tedavi seçenekleri tavsiye edilmektedir (BNF62, 2011).

- Yavaş i.v. injeksiyonla 5 ünite oksitosin uygulanır ve gerekirse tekrarlanır. Ağır kanama olguları da etkiyi artırmak için i.v. injeksiyondan sonra uterus atonisini giderecek bir hızda, 500 ml infüzyon sıvısı içine karıştırılmış 40 ünite oksitosin i.v. infüzyonla verilmeye başlanır.

- veya i.m. injeksiyonla 250-500 mikrogram ergometrin (veya metilergometrin) verilir.

- veya yavaş i.v. injeksiyonla 250-500 mikrogram ergometrin (veya metilergometrin) verilir (i.v. uygulamanın hipertansiyon yapma riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır)

- veya yukarıda belirtilen 5 ünite okistosin + 500 mikrogram ergometrin (veya metilergometrin kombinasyonu i.m. injekte edilir.

- ergometrin (veya metilergometrin) ve oksitosin kombinasyonuna yanıt vermeyen kanamada daha güçlü etkisi olan karboprost 250 mikrogram i.m. uygulanır ve gerekirse 15 dakikadan daha kısa olmayan aralarla tekrarlanır, ancak 2 mg yani 8 dozdan fazla verilmemelidir.

- yukarıdaki ilaçlar yoksa veya uygun değilse karboprost gibi prostaglandin türevi olan mizoprostol postpartum kanamaya karşı ağızdan veya intravajinal verilebilir (onaylanmamış indikasyon).

Bu durumda uterusun büzülmesini hızlandırmak ve ameliyat-sonu kanama olasılığını azaltmak için ameliyattan hemen sonra 5 ünite okitosin yavaş i.v. injeksiyonla verilir.

Sezaryen kesi: Bu durumda uterusun büzülmesini hızlandırmak ve ameliyat-sonu kanama olasılığını azaltmak için ameliyattan hemen sonra 5 ünite insülin yavaş i.v. injeksiyonla verilir.

Terapötik aborsiyon: Gebeliğin ikinci trimestrinde aborsiyon için 16'ncı haftaya kadar olan dönemde kürtaj (tıbbi adıyla dilatasyon ve boşaltma işlemi), ilaçla yapılan aborsiyona tercih edilir. İlaç olarak da prostaglandinler, oksitosine üstün tutulur. Bu dönemde 16'ncı haftadan sonra ilaçla aborsiyon, kürtaja tercih edilir. Oksitosin i.v. infüzyonla görece yüksek dozda verilir; onunla birlikte intraamniyotik olarak %20'lik hipertonik sodyum klorür solüsyonu verilmesi aborsiyonu çabuklaştırır.

Gebeliğin ilk trimestrinde (en son menstrüel periyoddan sonra 12'inci haftaya kadar), oksitosin veya başka bir ilaçla aborsiyon tavsiye edilmez. Bu dönemde emme (suction) ile boşaltma tercih edilir.

Yüksek riskli gebelerde fötusun durumunun değerlendirilmesi: Uzamış gebelik, diabet, preeklampsi gibi yüksek risk faktörlerinin söz konusu olduğu gebelerde oksitosin sataşma (challenge) testi yapılarak, fötusun durumu ve plasentanın fonksiyon durumu değerlendirilir. Bunun için oksitosin dilüe solüsyon halinde i.v. verilir. Uterus kontraksiyonları ve bebeğin kalp atışları izlenir.

Süt boşalmasını artırmak için oksitosin kullanılması: Emziren kadınlarda süt salgılanması normal, fakat sütün boşaltılmasında güçlük varsa emzirmeye başlamadan 5 dakika önce *intranazal olarak oksitosin* uygulanması bebeğin yeterli miktarda süt emmesini sağlayabilir. Bu amaçla her seferinde 4–8 Ü oksitosin uygulanır.

Yan tesirleri ve kontrindikasyonları

Doğumla ilgili indikasyonlarda aşırı dozda oksitosin verilmesi, uterus kontraksiyonlarını güçlendirerek, uterus ve serviksin yırtılmasına, serviks çevresindeki dokuların zedelenmesine ve hematomuna ve ayrıca fötusta asfiksiye neden olabilir.

Yüksek dozda ve özellikle fazla miktarda sıvı ile oksitosin verilmesi hiponatremi ve su zehirlenmesine de neden olabilir. Bu yan tesire bağlı olarak başlangıçta başağrısı, bulantı ve huzursuzluk gibi özgül–olmayan semptomlar ortaya çıkar, daha sonra konvülsiyonlar ve koma gelişebilir; ölüm olduğu bildirilmiştir. Su zehirlenmesini önlemek için verilen i.v. sıvı hacmi toplam 3 litreyi geçmemeli, verilen hacmin hesabı iyi tutulmalı ve taşıyıcı olarak glukoz solüsyonu gibi elektrolitsiz solüsyon değil, tercihan %0.9'luk salin (sodyum klorür) solüsyonu veya laktatlı Ringer gibi izotonik tuz solüsyonu kullanılmalıdır. Bu tavsiye, infüzyonun 1 litreden fazla sıvı içinde yapılma olasılığı varsa özellikle önem kazanır. Ağızdan su alımı kısıtlanır.

Oksitosinin i.v. injeksiyonunun yavaş yapılmasına özen gösterilmelidir. Hızlı injeksiyon hipotansiyon yapar.

Oksitosin verilenlerde ciddi olmayan bir yan tesir olarak bulantı ve kusma görülür. Anestezi altındaki hastalarda (özellikle halotan verilenlerde) belirgin hipotansiyon, yüksek dozda verildiğinde ise belirgin bir hipertansiyon oluşturabilir.

Oksitosin doğumla ilgili olarak kullanıldığında mültiparlarda veya daha önceki doğumlarında sezaryen operasyonu geçirmiş hastalarda sık olmak üzere uterus yırtılması (rüptürü) yapabilir. Önceki doğumunda sezaryen operasyonu geçirmiş hastalarda kullanılmamalıdır. Plasenta previa, pelvis darlığı veya sefalopelvik uyuşmazlık ve fötusun pozisyonunun elverişsizliği gibi durumlarda da kontrindikedir. Baş pelvise yerleşmeden önce oksitosin

uygulanmasına başlanmamalıdır. Ayrıca fötusun akciğerlerinin olgunlaşma durumu ile ilgili parametrelere bakılması tavsiye edilir.

Oksitosin ile indüksiyon sonucu doğan bebeklerde neonatal sarılık görece sık görülür. Oksitosin fötusta sinus bradikardisi ve çeşitli aritmilere ve nadiren fötusun ölümüne neden olabilir.

II. ERGOT ALKALOİDLERİ

Ergot (ergo okunur) alkaloidlerinin obstetrik dışı indikasyonlarda kullanılışından ve amino asidli alkaloidler olan ergotamin ve ergotoksin ile bunların dihidrojenli türevlerinden 74. Konuda söz edilmiştir. Burada oksitosik olarak kullanılan aminli ergot alkaloidi olan ergometrin (diğer adlarıyla ergonovin, ergobazin) ile onun yarı sentetik–türevi olan metilergometrine değinilecektir. Bütün ergot alkaloidlerinin oksitosik etkisi vardır. Klinikte üstünlükleri nedeniyle oksitosik olarak ergometrin ve metilergometrin kullanılır. Bunların da, ergotamin ve dihidroergotamin gibi, 5–HT_1 reseptörler üzerinde parsiyel agonist etkinlikleri vardır. Alfa–adrenerjik reseptörler üzerinde zayıf agonistik etki ve zayıf antidopaminerjik etki gösterirler.

Ergometrin ve metilergometrin'in, oksitosik ilaç olarak, ergotamin ve dihidroergotamin gibi diğer ergot alkaloidlerine göre başlıca üstünlükleri şunlardır: (i) Etkileri çabuk başlar,oysa diğer ergot alkaloidlerinin oksitosik etkisi intravenöz yoldan verildiğinde bile latent süre geçtikten sonra belirir. (ii) Ağızdan verildiklerinde etkilidirler, oysa ergotamin ve diğerleri ağızdan verildiğinde az absorbe edildiklerinden yeterli derecede oksitosik etki göstermezler. Dihidrojenli alkaloidlerin ise hem oksitosik etkinliği azdır, hem de ana bileşikler gibi, absorpsiyonları fazla değildir. (iii) Vazokonstriktör ve endotel zedeleyici etkileri diğer ergot alkaloidlerine oranla daha zayıftır; gangren gibi bu etkilerinden ileri gelen yan tesirlere neden olma potansiyelleri düşüktür.

Metilergometrin'in 1– metilli türevi olan metizerjid oksitosik etki göstermez. Serotonin reseptörlerini bloke eden bir ilaçtır ve migren krizini önlemek için profilaktik olarak kullanılır (bkz. 87. Konu).

Uterus üzerine etkileri

Ergot alkaloidleri ufak dozda verildiklerinde uterusun spontan kontraksiyonlarının gücünü ve/veya sıklığını artırırlar; kontraksiyondan sonra yeterli derecede gevşemeye olanak verirler. Doz yükseltildiğinde gevşeme tam olmaz ve bu nedenle uterusun tonusu artar. Aşırı dozda verildiklerinde uterus düz kasında kontraktür oluştururlar ve ritmik kasılma olanağı kalmaz.

İnsan uterusunda ergot alkaloidleri her zaman oksitosik etki yapabilir; fakat duyarlık uterusun olgunluk derecesine, gebelik olup olmadığına ve gebeliğin dönemine göre değişir. Gebelik myometriyumun ergot alkaloidlerine duyarlığını artırır; duyarlık gebeliğin sonunda maksimum düzeye erişir. Bu dönemde ufak dozdaki alkaloid bile uterusun kasılmalarını güçlendirebilir.

Ergot alkaloidleri içinde en güçlü oksitosik etkinlik gösteren ergometrin, etkinliği en düşük olan ise diğer iki alkaloidin (ergotamin ve ergotoksin'in) dihidrojenli türevleridir. Metilergometrin'in etki gücü ergonovininkine eşittir.

Farmakokinetik özellikleri

Ergometrin ve metilergometrin ağızdan alındıklarında mide–barsak kanalından tamamiyle ve hızlı bir şekilde absorbe olurlar; oral dozları ile parenteral dozları birbirine eşittir. Ergometrin ve metilergometrin ağızdan verildiklerinde etkileri, intramüsküler verilişte olduğu kadar hızlı bir şekilde başlar (yaklaşık 10 dakikada). Ergometrin'in ve metilergometrin'in tek dozunun etkisi birkaç saat kadar devam eder. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilirler; karaciğer yetmezliği olan kimselerde doz azaltılmadığı takdirde akut ve kronik intoksikasyon olasılığı artar.

Metilergometrin maleat: Halen Türkiye'de pazarlanmış tek oksitosik ergot türevi ilaçtır. 0.125 mg'lık draje, ml'sinde 0.25 mg ilaç içeren oral solüsyon (1ml'si 25 damladır) ve 0.2 mg ilaç içeren 1ml'lik ampul şeklinde bulunur. Mutad dozu ağızdan veya parenteral (i.m veya s.k.) günde 3 kez 0.2–0.25 mg'dır. Acil durumlarda i.v. injekte edilebilir.

Ergometrin maleat: Preparatları ve ilaç içerikleri metilergonovin'inkilere benzer. Aynı dozda kullanılır. Türkiye'de halen pazarlanmamıştır.

Kullanılış

Ergometrin ve metilergometrin doğum eyleminin üçüncü döneminde plasentanın atılmasını çabuklaştırmak ve kanamayı azaltmak için kullanılır. Bu dönemde oksitosinle birlikte kullanılmasına daha önce değinilmiştir. Plasenta çıktıktan sonra ise postpartum uterusun büzülmesini hızlandırmak ve böylece kanamayı azaltmak için uygulanırlar. Oksitosik ilaçların postpartum kanamayı azaltması veya durdurması, uterusu büzmeleri sonucu uterus içindeki damarları mekanik olarak sıkıştırmalarına ve kan akımını azaltmalarına ve varsa uterus atonisini düzeltmelerine bağlıdır. Bu indikasyonlarda genellikle i.m. olarak 0.2 mg dozunda injeksiyon suretiyle uygulanırlar, acil durumlarda i.v. verilebilirler.

Doğumdan sonra uterusun involüsyonunu hızlandırmak için rutin olarak bir hafta süre ile günde 3 kez ağızdan 0.25 mg dozunda ergometrin veya metilergometrin verilir. İnvolüsyonun hızlandırılması kanama ve infeksiyon olasılığını azaltır. Fakat involüsyon normal şekilde seyrediyorsa ilaç verilmesi için zorunluluk yoktur. İnvolüsyon döneminde uterus atonisi varsa sözü edilen ilaçlar ağızdan yukarıda belirtilen dozda durum düzelene kadar verilmelidirler. Puerperal sepsis halinde kullanılmamalıdırlar.

Metilergometrin ve ergometrin eylemin başlatılması veya terapötik aborsiyon için kullanılmazlar. Eylemin birinci ve ikinci dönemlerinde uygulanmamalıdırlar.

Yan tesirleri ve kontrindikasyonları

Ergot alkaloidlerinin yan tesirleri ile akut ve kronik intoksikasyon belirtilerine 78. Konuda değinilmiştir. Ergometrin ve metilergometrin'in toksisitesi (özellikle damarlar ile ilgili toksisitesi ve bu arada gangren yapma potansiyeli) diğer ergot alkaloidlerine oranla daha düşüktür. Ayrıca bu ilaçlar, amino asidli ergot alkaloidleri gibi kronik kullanılmazlar.

Ergometrin ve metilergometrin karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır veya düşük dozda kullanılmalıdır. Periferik damar hastalığı veya koroner kalp hastalığı olanlarda da kontrindikedirler. Sepsisli hastalarda ergot alkaloidlerinin damar endoteline zedeleyici etkisi potansiyalize edilmiştir; bu nedenle puerperal sepsis oluştuğunda bu ilaçları kullanmamak gerekir.

Hastaya aynı zamanda sempatomimetik vazopresör ilaç veriliyorsa ergometrin ve metilergometrin kan basıncını tehlikeli derecede yükseltebilirler. Böyle bir kombinasyondan sakınmak gerekir.

III. PROSTAGLANDİNLER

Vücutta her yerde oluşan ve çok çeşitli etkileri olan endojen maddelerdir. Bunların fizyolojik önemine ve farmakolojisine 89. Konuda değinilmiştir. Burada sadece uterusa olan etkileri ve obstetrikte kullanılışı belirtilmiştir.

Prostaglandin E_2 ve $F_{2\alpha}$ ile bunların türevlerinin güçlü oksitosik etkileri vardır. Bunlardan PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$, obstetrikte uygulanma yönünden insanda etraflı bir şekilde incelenmişlerdir. Sentez suretiyle yapılan dinoproston (PGE_2), dinoprost ($PGF_{2\alpha}$), karboprost (15–metil $PGF_{2\alpha}$), sulproston (PGE_2 türevi) ve gemeprost (PGE_2 türevi) ilaç olarak çıkarılmışlardır. Bu maddeler genellikle trometamol (trometamin) tuzu şeklinde yapılmışlardır. Türev şeklinde olanların, vücutta inaktivasyonu yavaş olur ve etkileri daha uzundur; doğal prostaglandinler olan PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ i.v. verildiğinde plazmadaki yarılanma ömürleri 30 saniye kadardır. Farmakolojik etkilerine 89. Konuda değinilmiştir.

Oksitosin ile karşılaştırma: Prostaglandinlerin oksitosik etkisinin oksitosininkinden iki önemli farkı şunlardır: (i) Prostaglandinlerin uterus kontraksiyonlarını güçlendiren ve sıklaştıran dozları ile uterusta kontraktür oluşturan dozları arasındaki aralık (güvenlik aralığı) oksitosininkine göre daha dardır ve bu nedenle dozlarının daha dakik ve titiz bir şekilde ayarlanması gerekir. (ii) Gebelik boyunca uterus prostaglandinlere duyarlı, fakat oksitosine karşı oldukça duyarsızdır; bu nedenle söz konusu dönemde oksitosin ancak yüksek dozda kullanılırsa terapötik aborsiyon yapabilir. O takdirde oksitosinin su zehirlenmesi yapma tehlikesi artar. Bu nedenle gebeliğin sonunda doğum eyleminin indüklenmesi dışında, gebelik süresi boyunca oksitosik ilaç kullanarak yapılacak girişimlerde (örneğin 2. trimestrede yapılacak terapötik aborsiyon durumunda, tam–olmayan aborsiyon veya çıkmasız –"missed" – aborsiyon ya da intrauterin ölüm nedenleriyle uterusun boşaltılması durumunda ve membranın erken yırtılması durumunda olduğu gibi), prostaglandinler oksitosine tercih edilirler. Gebeliğin sonunda spontan doğum eylemini beklemenin gebe ve/veya fötus için sakıncalı olacağına karar verilen olgularda yapılan doğum eylemini indükleme (indüklenmiş eylem) yöntemi için ise genellikle oksitosin tercih edilir.

Prostaglandinler yukarıda sayılan çeşitli sakıncaları yanında, oksitosine göre üstünlük sayılan bazı özellikler de gösterirler. Şöyle ki, (i) Serviksi yumuşatırlar ve servikal kanalın genişmesini kolaylaştırırlar. (ii) Oksitosinin aksine neonatal sarılık insidensini artırmazlar. (iii) Su ve tuz retansiyonu yapmazlar. Bu olay böbrek hastalığı, hipertansiyon ve eklampsi bulunan gebelerde oksitosin için bir sakınca oluşturur.

Prostaglandinler, uterus düz kasını, oksitosin gibi, kendi reseptörleri aracılığı ile stimüle ederek büzerler ve kontraktilitesini artırırlar. İki tür ilacın etki mekanizması farklı olduğu için birlikte kullanıldıklarında birbirlerinin oksitosik etkilerini artırırlar. Ancak ikisi de tek başlarına yeterli derecede güçlü oksitosik etki oluşturduklarından, kombine olarak kullanılmalarına genellikle gerek yoktur. Böyle bir uygulama aborsiyon süresini kısaltır; fakat uterusta aşırı stimülasyon riski yaratır.

Preparatları ve kullanışları

Dinoproston (prostaglandin E_2): Dinoprosta oranla eliminasyon yarılanma ömrü daha kısadır (1 dakikadan az). Bu nedenle kanda etkin ilaç düzeyi sağlamak için daha fazla verilmesi gerekir. Terapötik aborsiyon için veya doğum eylemini indüklemek veya stimüle etmek için özel bir iki bölmeli injektör içindeki 2.5 ml'lik (ml'de 200 μg ilaç içerir) servikal jel preparatı servikal kanala uygulanır. Daha önce belirtildiği gibi doğum eylemini başlatmak ve kasılmaları güçlendirmek için oksitosin tercih edilir. Ayrıca, 10 mg'lık yavaş salıveren vajinal süpozituvar (ovül), 3 mg'lık vajinal tablet, 1 veya 2 mg'lık vajinal jel ve 1 mg/ml'lik injeksiyonluk solüsyon (dilüe edilerek i.v. infüzyon yapılır) şekilleri vardır.

Halen Türkiye'de ruhsatlandırılmış olan ve üretilen tek prostaglandin müstahzarı (Propess), dinoproston'un yukarıda sözü edilen vajinal süpozituvar (ovül) preparatıdır. Türkiye'de ruhsatlandırılmış olan servikal preparatı ise halen üretilememektedir.

Bu preparatlar vajinaya veya servikal kanal içine uygulandığında uterus serviksini yumuşatır ve serviks kanalının genişlemesini kolaylaştırır. Bu amaçla spontan veya indüklenmiş doğum eylemi sırasında, serviksi yumuşatıp servikal kanalın dilate olmasını hızlandırmak ve böylece eylemi kolaylaştırmak için servikal olgunlaştırıcı ("cervical ripener") olarak dinoproston kullanılır. Olgunlaştırıcı etkisi 12 saat içinde belirgin duruma gelir.

Gemeprost, 1 mg'lık vajinal süpozituvar (diğer adıyla ovül veya "pessary") şeklinde kullanılır ve vajinal süpozituvarı vajinanın dibine (arka forniksine) yerleştirilir, burada kendiliğinden parçalanarak içindeki ilacı absorpsiyona bırakır ve böyle sistemik oksitosik etki yapar. Başlıca

indikasyonları şunlardır: (i) birinci trimestirde yapılacak cerrahi aborsiyona hazırlık olmak üzere uterus serviksinin olgunlaştırılması yani yumuşatılması sonucu genişletilmesinin kolaylaştırılması. (ii) İkinci trimestirde tıbbi aborsiyon yapılması (bunun için vajinaya 3 saatte bir en fazla beş kez uygulanır, ilk uygulamanın başlangıcından 24 saat sonra gerekirse ikinci bir kür yapılır ve bu da başarısız kalmış ve aborsiyon olmamışsa gebelik başka bir yöntemle sonlandırılmalıdır). (iii) İkinci trimestirde fötüsun uterus içinde ölümünden sonra uterusun boşaltılması. (iv) Mifepriston ile gebeliğin sonlandırılmasında bu ilaca yardımcı olarak kullanılması (bkz. 82. Konu, IV. kısım).

Karboprost ve mizoprostolun doğum eylemi ile ilişkili kanamanın önlenmesi ve tedavisinde kullanılışına oksitosin ve ergot türü ilaçların bu indikasyonda kullanılışı ile birlikte yukarıda değinilmiştir.

Yan tesirleri: Yukarıda sayılan prostaglandinlerin en sık görülen yan tesirleri, bu ilaçların mide–barsak kanalının motilitesini artırmalarına bağlı olan bulantı, kusma ve diyaredir. Uterus kontraksiyonlarını aşırı derecede kuvvetlendirebilirler ve buna bağlı şiddetli uterus ağrısı yapabilirler. Prostaglandinler sistemik olarak uygulandığında, yan tesirler sık görülür; bulantı ve kusma olguların yaklaşık % 60–75'inde, diyare ise yaklaşık yarısında meydana gelir. Bunlara karşı antiemetik ilaç ve antidiyareik ilaç kullanmak gerekebilir. Ciltte kızarma, başağrısı ve baş dönmesi yapabilirler. Ateş (hiperpireksi) ve lökosit sayısında artma olabilir. Dinoproston ve diğer PGE türevleri hipotansiyon ve seyrek olarak kardiyovasküler kollaps oluşturabilir. Karboprost ve dinoprost kan basıncı yükselmesi yapabilir. Dinoprost'un aritmojenik etkisi vardır.

Dinoprost ve karboprost bronkospazma neden olabilirler; konvülsiyon oluşturabilirler. Son yan tesir olasılıkla epilepsili kimselerde olur.

İntravajinal, ekstraamniyotik ve intraservikal olarak uygulandıklarında prostaglandinlerin yan tesir insidensi düşüktür ve şiddeti daha hafiftir. Yan tesirler özellikle intravenöz infüzyonla veya intraamniyotik olarak ilaç verildiğinde belirgindir; onun için özel durumlar dışında bu yollardan prostaglandin uygulanması tavsiye edilmez.

Kontrindikasyonları: Vajinal doğum veya uzun süren uterus kontraksiyonu tehlikeli ise (daha önceki doğumda sezaryen kesi yapılmış olması, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü ve sefalopelvik uyuşmazlık yani disproporsiyon gibi), prostaglandinler doğum eylemi sırasında kontrindikedirler.

Prostaglandinler, göziçi basıncını yükseltirler; glokomlu hastalarda kontrindikedirler. Dinoprost ve karboprost bronşiyal astmada kontrindikedirler. Aktif kalp hastalığı ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlarda prostaglandinler kullanılmamalıdırlar. Belirli bazı prostaglandinlerin deney hayvanlarında teratojenik etki yaptıkları gösterilmiştir. Bu nedenle prostaglandin uygulanan olgularda düşük olmamışsa, gebelik diğer yöntemlerle mutlaka sona erdirilmelidir.

IV. HİPERTONİK SOLÜSYONLAR

Transabdominal amniyosentez yöntemi ile amniyon kesesi içine (intraamniotik) hipertonik solüsyon injeksiyonu, osmotik (fiziksel) etkisiyle fötüsü öldürür ve plasentayı bozar; sonuçta aborsiyona neden olur. Bu, artık pek kullanılmayan bir yaklaşımdır. Bu solüsyonlara Kitabın 7. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2778).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. OKSİTOSİN

1. **Sentetik oksitosin müstahzarları:**
   - Postuitrin Fort Ampul İ.M./ İ.V. (İ.E.Ulagay): 5 İÜ oksitosin/ml, 1ml x 3 ampul/kutu.
   - Synpitan Fort Ampul İ.M. İ.V. (Deva): 5 İÜ oksitosin/ml, 1ml x 3 ampul/kutu.

II. ERGOT ALKALOİDLERİ

1. **Metilergonovin maleat müstahzarları:**
   - Methergin Draje (Novartis): 0,125 mg metilergometrin maleat, 20 draje/kutu.
   - Metiler Draje (Adeka): 0,125 mg metilergobazin maleat, 25 draje/kutu.
   - Metiler Ampul (Adeka): 0,2 mg metilergometrin maleat /ml,1ml x 3 ampul/kutu.
   - Uterjin Draje (Biofarma): 0,125 mg metilergobazin maleat, 25 draje/kutu.

III. PROSTAGLANDİNLER

1. **Alprostadil (Prostaglandin E1) müstahzarları:**
   - Alprostadil Ampul I.V. (VEM): 20 mcg alprostadil/ml ve 500 mcg alprostadil/ml, 1 ml x 5 ampul/kutu.
2. **Dinoproston (Prostaglandin E2) müstahzarları:**
   - Propess Ovül (Vitalis): 10 mg dinoprost, 1 ovül/kutu.

X. BÖLÜM

OTAKOİDLER

86. KONU HİSTAMİN VE ANTİHİSTAMİNİKLER, 1285
I. HİSTAMİN, 1285
II. HİSTAMİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 1291
1. HİSTAMİN H_1–RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (KLASİK ANTİHİSTAMİNİKLER), 1291
2. HİSTAMİN H_2–RESEPTÖR BLOKÖRLERİ, 1296
III. MAST HÜCRESİ STABİLİZATÖRLERİ, 1299
87. KONU SEROTONİN, AGONİSTLERİ ve ANTAGONİSTLERİ, 1302
I. SEROTONİN, 1302
II. TERAPÖTİK AMAÇLA KULLANILAN SEROTONİN AGONİST ve ANTAGONİSTLERİ, 1307
88. KONU PEPTİD YAPILI OTAKOİDLER ve NİTRİK OKSİD, 1311
A. PEPTİD OTAKOİDLER, 1311
I. ANJİOTENSİNLER, 1311
II. KİNİNLER, 1316
III. ENDOTELİNLER, 1319
IV. NATRİÜRETİK PEPTİDLER, 1320
V. ÜROTENSİN II, 1321
B. GAZ OTAKOİDLER, 1322
I. NİTRİK OKSİD, 1322
II. HİDROJEN SÜLFÜR, 1325
III. KARBON MONOKSİD, 1325
C. DİĞER OTAKOİDLER, 1326
I. ENDOTEL KAYNAKLI HİPERPOLARİZAN FAKTÖR, 1326
II. EPİTEL KAYNAKLI GEVŞETİCİ FAKTÖR, 1326
89. KONU EİKOZANOİDLER (ARAŞİDONİK ASİD METABOLİTLERİ) ve DİĞER OTAKOİDLER, 1327
I. SİKLOOKSİJENAZ ÜRÜNLERİ, 1327
II. LÖKOTRİENLER ve DİĞER LİPOKSİJENAZ ÜRÜNLERİ, 1340
III. EİKOZANOİD SENTEZİNİ ve RESEPTÖRLERİNİ BLOKE EDEN İLAÇLAR, 1342
IV. ARAŞİDONİK ASİD EPOKSİJENAZ ÜRÜNLERİ (EET'ler), 1343
V. ARAŞİDONİK ASİDDEN OLUŞAN DİĞER ÜRÜNLER, 1343
VI. DİĞER OTAKOİDLER, 1344

Otakoidler

Otakoidler; nöroregülatörler (bak. 54.konu) ve hormonlar dışında kalan ve bazıları hücrelerde sentez edilip depolandıktan sonra, diğer bazıları ise sentez edildikten sonra depolanmadan, hemen salıverilen ve yakın çevresindeki hücreleri etkileyen endojen aktif maddelerdir. Otakoid sözcüğü yunanca autos (kendi) ve akos (ilaç) sözcüklerinin kombinasyonu ile oluşturulmuştur. Bu sözcük, 1917'de Schafer tarafından hormon kelimesinin yerine çıkarılmış ve hormonların niteliğini yunanca "coşturucu" anlamına gelen hormaein'den daha iyi belirlediği için daha uygun bulunmuştur. Hormonların sadece stimülasyon değil, inhibisyon da yapmaları hormon deyiminin tutarsızlığını ortaya koymuştur. Fakat hormon anlamında otakoid sözcüğünün kullanılması, bilim çevrelerinde tutulmamış ve otakoid başlangıçta öngörülen kapsamından farklı bir kapsam için kullanılmaya başlanılmıştır. Otakoidlerin biyolojik niteliklerine en uygun düşen diğer bir adları **lokal hormonlar**dır. Bu maddelere ayrıca **otofarmakolojik maddeler** adı da verilir.

Otakoid deyiminin ortaya atıldığı yıllarda bazı hormonlar biliniyordu, fakat nöroregülatörler bilinmiyordu. Nöroregülatör olduğu ilk kez gösterilen madde olan asetilkolin'in, bu niteliği ancak 1920'lerin başlarında farkedilmiştir. O nedenle, başlangıçta otakoid adı altına sokulan endojen maddelerin sayısı çok fazlaydı. Bunlardan hücresel veya subselüler düzeyde dağılımları ve fizyolojik kimlikleri aydınlatılanlar, birer birer otakoid alanından hormon veya nöroregülatör alanına geçmişlerdir. Bunlara örnek adrenalin, asetilkolin ve P maddesidir. Sonuncu madde bazı kaynaklarda sadece otakoid olarak kabul edilirdi. Artık açık olarak bilinmektedir ki P maddesi esas olarak duyusal sinirlerin periferik ve santral uçlarında ve ayrıca SSS'deki çeşitli nöronlarda bulunur; esas olarak bir nöromediyatördür. Bazı maddelerin hem hormonlara ve hem de otakoidlere ve hatta nöromediyatörlere benzeyen özellikleri vardır. Örneğin renin–anjiotensin sisteminin etkin maddesi olan anjiotensin, kimyasal mesajı renin'in salgılandığı yer olan böbrekten uzağa, örneğin adrenal korteksine taşıdığı için ve oradan aldosteron salıverilmesini sağladığı için bir hormondur. Fakat son zamanlarda renin'in böbrek dışında damarların çeperinde ve diğer yerlerde de bulunduğu ve bunun aktivasyonu sonucu salıverilen anjiotensin'in lokal etki yaptığı yani otakoid olduğu saptanmıştır (bak. 88. Konu). Ayrıca anjiotensin içeren nöronların SSS'de varlığı gösterilmiştir; bu duruma göre anjiotensin nöromediyatör işlevi de yapar.

Daha önce belirtildiği gibi, hormonlar, kimyasal nitelikteki mesajı kan dolaşımına katılmak suretiyle, salgılandıkları yerin genellikle uzağındaki yerlere taşırlar. Nöroregülatörler (nörohormonlar hariç), kimyasal mesajı bir sinapsın veya kavşağın mikro boyutları içinde, bu yapıların bir yakasından diğer yakasına taşırlar. Otakoidler yani lokal hormonlar ise sentez edilip salıverildikleri hücreyi ya da onun yakın çevresindeki diğer hücreleri etkilerler. Fizyolojik durumda, ancak **salıverildikleri yerde ve dar bir alan içinde,** etki için yeterli konsantrasyon oluşturabilirler. Dolaşıma geçmezler veya geçseler bile kanda çabuk yıkıldıklarından veya akciğerlerden geçerken orada tutulduklarından, kanla taşınmak suretiyle diğer yerlerde etki oluşturamazlar. Bazı otakoidler (prostaglandinler gibi) vücutta hemen hemen bütün hücre türleri tarafından sentez edilip salıverildiklerinden görünüşe göre lokal etki yapmadıkları izlenimini verirler ve bazı hormonlar gibi yaygın etkinlik gösterirler. Otakoid salgılayan hücreler çevrelerindeki hücreleri **parakrin iletişim** ile etkilerler ve etkiledikleri alanın boyutları bakımından, paranöronlara veya parakrin bezlere benzerler. Ayrıca kendilerini sentez edip salıveren hücreyi de etkileyebilirler yani **otokrin iletişim** aracı olarak işlev yaparlar.

Barsak hormonları, temel biyolojik nitelikleri bakımından kısmen otakoidlere, kısmen de hormonlara benzerler. Bu maddeler mide–barsak kanalı mukozasındaki veya pankreastaki bireysel hücreler veya hücre kümeleri tarafından salgılanırlar. Hem otakoidler gibi lokal etki yapabilirler ve hem de hormonlar gibi dolaşıma karışıp etki oluştururlar. Ancak hormon olarak etkiledikleri yer genellikle mide–barsak kanalı ve ekleridir. Anılan yerlerde motilite, ekzokrin salgılama (bazen endokrin salgılama), sindirim ve absorpsiyon olayları üzerinde önemli etkileri vardır; hepsi de polipeptiddirler. Barsak hormonları olan maddeler şunlardır:

Gastrin	Vazoaktif intestinal polipeptid (VİP)
Kolesistokinin	Somatostain
Sekretin	Gastrik inhibitör polipeptid
Motilin	Enteroglukagon
Nörotensin	Pankreatik polipeptid
P maddesi	Bombezin

Son olarak vurgulanması gereken bir nokta barsak hormonları olan peptidlerin çoğunun, aynı zamanda SSS'de ve periferik otonom veya duyusal sinirlerde bulu-

nan çeşitli peptiderjik nöronların nöromediyatörleri olmalarıdır. Bu noktaya 54. ve 70. Konularda değinilmiştir.

Yukarıda belirtilen genel duruma göre **aynı madde hormon, nöromediyatör ve otakoid olabilmektedir.** Ayrıca bazı nöronlar, endokrin hücreler veya otakoid salgılayan parakrin hücreler aynı etkin maddeyi salgılayabilirler. Karışık gibi görünen bu durum APUD hücresi kavramı ile açıklanabilir. Bu deyim 1969'da Pearse tarafından ortaya atılmış ve başlangıçta "fantezi" olarak kabul edilmiş, fakat sonradan değeri ve önemi anlaşılmıştır. APUD, amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon sözündeki sözcüklerin ilk harflerinden oluşan bir ad (akronim)'dir. Bu hücreler amin prekürsörü olan amino asidleri uptake yaparlar; onları ya dekarboksilasyonla etkin aminlere dönüştürürler (noradrenalin, adrenalin, dopamin ve serotonin gibi) veya ribozomlarında etkin peptidlere çevirirler. Bu hücreler, nöron şeklinde, endokrin hücre şeklinde veya mide – barsak mukozası ve diğer bazı yerlerde olduğu gibi parakrin hücre şeklinde olurlar. Kaynağa ilişkin bir ortak yanları vardır. Şöyle ki embriyolojik bakımdan kaynakları ektoblastlara dayanır. Mide–barsak ve pankreastaki APUD hücreleri endodermden, nöronlar ve diğer bazı APUD hücreleri ise ektodermden oluşurlar. Nöronlar, endokrin bez hücreleri ve mide–barsak kanalı çeperindeki ve eklerindeki histamin, serotonin ve barsak hormonları salgılayan hücreler APUD kavramına göre APUD hücreleridir; fakat mast hücreleri ve bazofil lökositler gibi histamin içeren hücreler mezenşimal kaynaklıdır ve APUD hücresi değildirler.Bu hücrelerden kaynaklanan tümörlere **apudoma** denilir; bunların paratiroid, tiroid, adrenal medulla, pankreas ve hipofiz bezleri gibi yapıların birkaçından kaynaklanan şekline **mültipl endokrin neoplazi (MEN)** adı verilir. Apudomalar genellikle birden fazla peptid hormon salgılamakla beraber, klinik belirtilerden en fazla sorumlu olan hormonun adına göre adlandırırlar (gastrinoma, VİPoma, insülinoma, glukagonoma vb. gibi).

Bundan sonraki 4 konuda **histamin, serotonin, anjiotensinler, endotelinler, kininler, eikozanoidler, nitrik oksid ve diğerleri** gibi otakoid nitelikleri ağır basan endojen maddelere değinilmiştir. Bunların farmakolojik yönden önemleri, bazı ilaçların; otakoidlerin sentez, salıverilme veya yıkılma gibi kinetik özelliklerini değiştirmek ya da onların reseptörlerini aktive veya bloke etmek suretiyle kendilerine özgü terapötik etkileri veya yan tesirleri oluşturmalarından ileri gelir.

86. Konu
HİSTAMİN ve ANTİHİSTAMİNİKLER

S. Oğuz Kayaalp ve Meral Tuncer

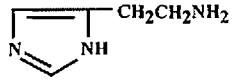
I. Histamin • Yapısı, Kaynağı ve Metabolizması • Histamin Reseptörleri • Farmakolojik Etkileri • Endojen Histaminin Fizyolojik ve Patolojik Olaylardaki Rolü • Histamin Preparatları ve Kullanışı • Betazol • Betahistin hidroklorür • II. Histamin Reseptör Blokörleri • 1. Histamin H_1 Reseptör Blokörleri • Farmakokinetik Özellikleri • Farmakolojik Etkileri • Özgül–olmayan Etkileri • İlaçlar • Kullanılış • Yan Tesirleri • 2. Histamin H_2 Reseptör Blokörleri • Özgül Farmakolojik Etkileri • Simetidin • Ranitidin • Famotidin • Nizatidin • Kullanılış • III. Mast Hücresi Stabilizatörleri • Müstahzar Örnekleri •

I. Histamin

Otakoidler içinde ilk bulunanı ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olanıdır. İlaç olarak fazla bir önemi yoktur. Fakat vücutta birçok fizyolojik ve patolojik olaylara katkısı vardır. Türler arasında belirgin farklılıklar olmakla birlikte insanda alerjik ve inflamatuvar reaksiyonların önemli bir mediyatörüdür; midenin asid sekresyonunda önemli bir rolü vardır ve nörotransmiter, nöromodülatör olarak iş görür. Histaminin ayrıca immunolojik olaylarda modülator rolü olduğu, lökosit kemotaksisinde rol oynadığı bildirilmiştir. Bu nedenle bazı ilaçların etki mekanizmasında ve yan tesirlerinin meydana gelmesinde onların dokularda histaminle etkileşmeleri önemli rol oynar.

Yapısı, Biyosentezi, Dağılımı ve Metabolizması

Histamin kimyaca β-imidazoletilamin'dir. Bir imidazol halkası ve buna bağlı, ucunda amin grubu bulunan, etil yan zinciri içerir.



Histamin

Biyosentezi: Histamin belirli hücrelerde histidin'in **histidin dekarboksilaz** tarafından dekarboksillenmesiyle yapılır. Bu enzimi selektif olarak inhibe eden α-fluorometilhistidin ve tritokalin (tritoqualine) periferik dokularda ve beyinde histamin düzeyini azaltır. Sonuncu madde bazı ülkelerde mevsimsel alerjinin profilaksisi için kullanılır.

Dağılımı: Histamin'in vücutta yerleştiği yapılar üç gruba ayrılabilirler.

(i) Mast hücreleri: Mast hücrelerinde ve onların kanda serbest dolaşan analogları olan **bazofil lökositlerde** histamin-heparin kompleksi ile dolu olan bin kadar granül (veya diğer adıyla vezikül) vardır. Bu granüller içinde histamin yanında, bazı memeli türlerinde serotonin ve dopamin de bulunur. Bazik bir madde olan histamin güçlü asidik bir madde olan heparin ile tüp içinde de kompleks yapar; böylece heparin histamini, in vitro olarak da inaktif durumda tutar. İmmünolojik olaylar sırasında oluşan antijen-antikor kompleksi ve ayrıca çeşitli ilaçlar ve kimyasal maddeler (48/80 maddesi gibi), mast hücrelerinden histamin'in heparinle birlikte salıverilmesine neden olurlar. Salıverilme esas olarak bir parsiyel ekzositoz olayıdır ve bunun sonunda hücrede degranülasyon (boşalma) gözlemlenir. Mast hücrelerinde histamin turnover'i çok yavaştır ve histidin dekarboksilaz etkinliği düşüktür; bu hücrelerde histaminin yarılanma ömrü 4 gün olarak bulunmuştur. Mast hücrelerinin oluşumuna, tipleri ve diğer özelliklerine 11. Baskı, s. 1239'da değinilmiştir, prekürsör hücreler şeklinde kemik iliğinde oluşurlar; oradan kan dolaşımına geçerek mukozalara ve bağ dokusuna girip oralarda **dokuya-özgül mast hücrelerine** dönüşürler. En yoğun şekilde cilt, mide-barsak ve solunum yollarının submukozası ve seröz membranlar gibi vücudun dış çevre veya iç boşluklarla temasta olan tabakalarında ve ayrıca kemik iliği ve lenfoid dokuda bulunurlar. Çevreden gelen immünolojik sataşmaya karşı vücudun ilk savunma hattını oluştururlar. Her bir mast hücresinin dış yüzünde 100.000-500.000 tane, IgE'nin kuyruk kısmına özgü, **IgE reseptörü** vardır. Bu nedenle IgE, mast hücreleri yüzeyinde yoğun bir şekilde bulunur. Bir alerjen madde ile karşılaştıklarında, gerek IgE molekülleri ve gerekse onların bağlı bulundukları reseptörleri agregasyona uğrarlar ve histamin granüllerinin salıverilmesini başlatan biyokimyasal olay zincirinin tetiğini çekerler. Mast hücrelerinin yüzeyinde ayrıca, **mast hücresi büyüme faktörü (MGF)** bağlayan reseptör proteinleri (c-Kit reseptörü) bulunur. Mast hücrelerinin, C tipi aferent sinir uçları ile ilişkili olduklarını gösteren kanıtlar elde edilmiştir; bu liflerin uyarılması mast hücrelerinde degranülasyon (boşalma) yapar.

Mast hücreleri heterojendirler; boyanma özelliklerine, anatomik lokalizasyonlarına ve 48/80 adlı poliamin ile degranülasyona duyarlıklarına göre, **mukozal tip ve bağ dokusu tipi** diye ikiye ayrılırlar. Adı geçen poliamin, ciltte bulunan bağ dokusu tipi mast hücrelerinde degranülasyon yapar ve onların içerdiği otakoidleri salıverir; mukozal tiptekilere dokunmaz. Trakea ve bronş mukozası ile üst solunum yolları mukozasında yerleşmiş olan mast hücreleri mukozal türdedirler ve 48/80'e karşı rezistans gösterirler.

(ii) Nöronal histamin: SSS'deki ve muhtemelen periferdeki bazı sinirler histamin sentez ederler ve uçlarında depolarlar. Periferde bazı sinir uçlarında histamin (H_3) reseptörleri bulunur. Histamin beyinde pek yaygın olmamakla birlikte nöromediyatör görevi yaptığı sanılmaktadır (bkz. 54. konu). Nöronal histaminin turnover hızı, mast hücrelerindekine göre daha yüksektir. ve yarılanma ömrünün bir saatten daha kısa olduğu saptanmıştır.

(iii) Diğer hücrelerdeki histamin: Mide mukozasında histamin sentez edip depolayan ve paryetal hücrelerden hidroklorik asid salgılanmasını parakrin etkiyle düzenleyen **enterokromafin-benzeri hücreler** vardır (bkz. Şekil 95.1). Bunlar nöroektodermal kaynaklı, APUD hücreleri dir. Hızlı proliferasyona uğrayan dokularda fazla miktarda histamin bulunduğu saptanmıştır. Beyin kapilerlerinin endotel hücrelerinde histamin bulunduğu gösterilmiştir.

Kronik bronşitli bazı hastaların balgamında bol miktarda histamin bulunabilir; bunun balgamdaki H. influenzae bakterileri tarafından sentez edildiği sanılmaktadır.

Histamin ağızdan alındığında barsakta absorbe edilir; fakat sistemik dolaşıma geçemez. Çünkü kısmen barsak florasındaki mikroorganizmalar tarafından asillenerek inaktive edilir; bu inaktivasyondan kurtulup absorbe edilen histamin fraksiyonu ise barsak çeperinden ve karaciğerden geçerken metabolize edilir. Histamin, kan dolaşımından hızlı bir şekilde dokulara dağılır ve inaktive edilir. Plazmada histamin'in yarılanma ömrü çok kısadır.

Biyotransformasyonu: İnsan vücudunda histamin'in yaklaşık yarısı, **histamin N-metil transferaz (HMT)** enzimi tarafından N-metilasyona uğratılır, bu olayda metil grubu imidazol halkasındaki amin grubuna eklenir. Yaklaşık olarak üçte bir kısmı, **diamin oksidaz (DAO)**, diğer adıyla histaminaz tarafından oksidatif deaminasyonla yıkılır; bu olay sonucu etil grubuna bağlı amino grubu koparılır, meydana gelen metabolitin büyük kısmı ribozillenir ve **ribozil imidazol asetik asid** oluşur. N-metilasyon sonucu oluşan N-metilhistaminin büyük kısmı monoamin oksidaz tarafından **metilimidazol asetik aside** dönüştürülür. Histamin'in az bir kısmı (% 2-3) metabolize edilmez. Değişmemiş histamin ve histamin metabolitleri böbrekten idrarla itrah edilir. İzoniazid, DAO'yu; nikotin, metoprin, amodiakin ve tetrahidroaminakrin HMT'yi inhibe ederler ve dokularda histamin düzeyini yükseltirler. Eozinofil lökositler DAO salgılarlar ve histamin yıkımını artırırlar, bu hücreler ayrıca arilsülfataz B salgılayarak, anafilaktik türdeki reaksiyonların mediyatörlerinden olan peptidolökotrienlerin yıkımını da artırırlar. H_2 reseptör blokörü bir madde olan zolantidin de HMT'yi güçlü biçimde bloke eder.

Histamin Reseptörleri

Histamin'in düz kas, salgı bezi, myokard ve sinir hücreleri üzerindeki direkt etkileri bu hücrelerde bulunan histamin reseptörlerinin aktive edilmesine bağlıdır. Kırk yılı aşkın bir süreden beri bilinen klasik antihistaminik ilaçların, histaminin bazı etkilerini bloke ettikleri halde, diğerlerini (örneğin histaminin mide asid salgısını artırıcı etkisi, sıçan uterusu üzerindeki gevşetici etkisi ve yüksek dozda verilen histamin'in yaptığı vazodilatasyon gibi) bloke edememeleri histamin için iki tip reseptörün varlığını düşündürmüştür. Klasik antihistaminikler tarafından bloke edilen histamin reseptörlerine H_1 reseptörler adı verilmiştir. 1972'de Black ve çalışma arkadaşları tarafından yeni histamin reseptör blokörlerinin (burimamid ve daha sonraki yıllarda bulunan simetidin, ranitidin, tiotidin vb. gibi) bulunması, diğer tip histamin reseptörlerinin niteliğini iyice aydınlatmaya olanak vermiş ve bu araştırıcılar sözü edilen reseptör tipine H_2 reseptörler adını vermişlerdir. Spesifik reseptör blokörlerinin yanısıra spesifik agonistler de bulunmuştur. İmpromidin, dimaprit, 4-metilhistamin ve amtamin selektif olarak histamin H_2-reseptörlerini aktive ederler. 2-(m-fluorometil) fenilhistamin, 2-metilhistamin, 2-piridiletilamin ve 2- tiazoliletilamin ise selektif olarak H_1 reseptörleri aktive ederler.

H_1 reseptörler düz kas hücrelerinde (damar, hava yolu, mide-barsak düz kasları gibi), damar endotel hücrelerinde, beyin nöronları aferent sinir uçlarında, kalbin atriyoventriküler düğüm hücrelerinde bulunurlar. H_1-reseptör polimorfizmi tanımlanmıştır, ancak bu reseptörleri bloke eden H_1-antihistaminiklerin klinik cevabı nasıl etkiledikleri bilinmemektedir. İnsan H_1 reseptörleri muskarinik reseptörlerle %45 homoloji gösterir. H_2 reseptörler ise damar, hava yolu ve uterus düz kas hücrelerinde, mide mukozası parietal hücrelerinde ve kalpte çeşitli hücrelerde yerleşmişlerdir.

1980'lerin başında yukarıdaki iki reseptör tipi dışında kalan üçüncü reseptör tipinin (histamin H_3 reseptörleri) varlığı ve daha sonra (1987) bu reseptörlerin güçlü ve selektif agonisti olan (R) -metil-histamin ve imetit ve antagonisti olan iodofenpropit ve antagonist / inverse agonisti olan tioperamid bulunmuştur; bu ligandları trityumla işaretlemek suretiyle H_3 reseptörlerin beyindeki dağılımları incelenmiştir. Selektif agonisti clo-benpropit ve selektif antagonisti JNJ 7777120 olan H_4 reseptörünün varlığının gösterilmesi daha sonraki yıllarda olmuştur. H_4 reseptörü H_3 reseptörü ile %40 homoloji gösterir. H_3 agonist / inverse antagonistleri epilepsy, narkolepsi ve diğer uyku bozuklukları, Alzheimer hastalığı ve şizofreni tedavisi için Faz II klinik araştırmalar kapsamında araştırılmaktadırlar.

Histamin H_2 reseptör agonisti olan impromidin, H_3 reseptörlerin güçlü bir antagonistidir. H_3 reseptörlerin bir bölümü beyindeki histaminerjik sinir uçlarında bulunan presinaptik otoreseptörlerdir; bunlar beyinde asandan histaminerjik projeksiyonunun sonlandığı telensefalon yapılarında ve hipotalamusta yoğunlaşmışlardır. Histaminerjik uçlardan histamin'in sentez ve salıverilmesinin histamin ile inhibisyonuna aracılık ederler. H_3 reseptörlerin periferde adrenerjik ve kolinerjik sinir uçlarında da bulundukları ve bunların aktivasyonunun nöromediyatör salıverilmesini inhibe ettiği (muhtemelen sinir uçlarındaki N-tipi kalsiyum kanallarından kalsiyum girişini azaltarak) gösterilmiştir. H_3 reseptör agonistleri uyku haline, antagonistleri ise uyanıklık haline neden olurlar.

H_4 reseptörleri başlıca kemik iliğindeki ve dolaşımdaki kan hücrelerinde (eozinofil ve nötrofil gibi), gastrointestinal kanalda ve SSS'inde bulunur. Eozinofiller üzerindeki reseptörlerin aktivasyonu hücre şekli değişikliğine, kemotaksis'e, interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin up-regülasyonuna neden olur. H_4 antagonistleri immunolojik ve inflamatuvar cevapları inhibe etmede yararlı olabilirler. Tioperamid hem H_3 ve hem de H_4 reseptörlerinin inverse agonistidir, halbuki H_3 reseptörünün inverse agonisti olan klobenprobit H_4 reseptörünün parsiyel agonistidir; H_3 agonisti olan impentamin ve H_3 inverse agonisti olan iodofenpropit ise H_4 antagonistidirler. Histamin reseptörlerinin hepsi klonlanmıştır.

Histamin reseptörleri hücre membranı üzerinde yerleşmişlerdir. G proteini ile kenetli heptahelikal reseptörler grubundandır. H_1 reseptörlerin aktivasyonu, birçok hücre türünde $G_{q/11}$ tipi G proteini aracılığı ile fosfoinozitid hidrolizini artırır ve bu şekilde oluşan diasilgliserol ve inozitol trifosfat gibi ikinci ulaklarla o hücrelerdeki cevabı meydana getirir. Diğer bazı hücrelerde histamin, adenilil sikla-

zı inhibe edip sAMP düzeyini düşürerek veya nitrik oksid (NO) aracılığı ile guanilat siklazı aktive ederek hücre içindeki etkilerini oluşturur.

Histamin'in H_2 reseptörler aracılığı ile meydana gelen etkilerinin oluşmasında adenilil siklaz enziminin aktive edilmesi ve buna bağlı olarak hücrede siklik AMP düzeyinin artması rol oynar. Bu duruma göre H_2 reseptörler, hücre membranında adenilil siklazla GS üzerinden pozitif şekilde kenetlenmiştir.

H_3 ve H_4 reseptörlerin histamin tarafından aktivasyonu G_i/G_o tipi G proteini aracılığıyla adenilil siklazı inhibe ederek hücrede sAMP düzeyini azaltır. Histamin H_3 reseptörleri aktive ettiğinde, sinir ucuna Ca^{2+} girişini azaltarak nöromediyatör salgılanmasını azaltır. H_4 reseptörlerin aktivasyonu ise insan eozinofillerinde Ca^{2+} düzeyini artırarak eozinofil kemotaksisini stimüle eder.

Santral sinir sistemindeki bazı nöronlarda bulunan histamin reseptörlerinin dağılımına 54. Konuda değinilmiştir.

Farmakolojik Etkileri

Histaminin temel etkileri damar düz kaslarını gevşetmesi, damar-dışı yapıların düz kaslarını büzmesi ve dış salgı bezlerini stimüle etmesidir. Histamin bu hücreleri H_1 ve/veya H_2 reseptörler aracılığı ile direkt olarak etkiler.

Kardiyovasküler sistem: Rezistans damarları histamin etkisine en duyarlı olan yapılardır. Deney hayvanlarında histaminin damarlar üzerindeki etkisi ve buna bağlı olarak kan basıncındaki etkisi, türe göre değişir. İnsanlarda, maymunlarda, köpeklerde ve kedilerde vazodilatör etki egemendir ve histamin kan basıncını düşürür. Bu türlerde vazodilatör etkiden hem H_1 ve hem de H_2 reseptörler sorumludur. Ancak, aşırı dozlar hariç, vazodilatasyonda H_1 reseptörlerinin katkısı H_2'lerinkinden çok daha fazladır. Bu nedenle H_1-blokörü ilaçlar, H_2-blokörlerine göre vazodilatasyonu ve ona bağlı hipotansiyonu çok daha güçlü bir şekilde bloke ederler.

Histaminin H_1 reseptörler aracılığı ile yaptığı vazodilatasyonda, hiç olmazsa bazı türlerde (insan, kobay ve sıçan gibi), damar endotelinden NO ve PGI_2 salıverilmesinin katkısı vardır. H_2-reseptörlerin aktivasyonu, damar düz kasında adenilat siklaz -sAMP sistemini stimüle ederek vazodilatasyon yapar; genellikle NO salıverilmesine neden olmaz. Bazı damar yataklarında (karaciğer gibi), H_2-reseptörler üzerinden meydana gelen dilatasyonda histaminin, vazodilatör prostaglandinlerin sentez ve salıverilmesini artırmasının rol oynadığı gösterilmiştir. İnsan endotel hücresi kültürlerinde histamin'in PGI_2 üretimini stimüle ettiği bulunmuştur. Bazı izole damar segmentlerinde (insan, köpek ve maymun koroner arteri gibi) histamin düz kasları H_1 reseptörleri aracılığı ile büzer ve H_2 reseptörleri aracılığı ile yavaş gelişen bir gevşeme yapar. İnsan koroner arterlerinde gevşemenin endotele bağımlı olduğu bulunmuştur.

Histamin'in vazodilatör etkisi sonucu yüz, boyun ve göğsün üst kısmında cilt damarları belirgin şekilde genişler, cilt kan akımı artar ve kızarma oluşur. Beyin ve meninks damarlarının vazodilatasyonu ve pulsasyon amplitüdünün artması sonucu, zonklayıcı nitelikte başağrısı duyumsanır. Bu olayda, beyin-omurilik sıvısının salgılanmasındaki artmaya bağlı olarak kafa-içi basıncının artmasının da katkısı vardır.

İnsanda pülmoner damar yatağının rezistansı ve pülmoner arter basıncı histamin tarafından düşürülür. Köpekte histamin injeksiyonundan sonra, pülmoner kan basıncı önce kısa bir süre yükselir ve daha sonra sistemik kan basıncındaki düşmeye paralel olarak düşer. Başlangıçtaki yükselme pülmoner damarların büzülmesine bağlıdır.

Histamin'in damarla ilgili önemli diğer etkisi, **"kapiler" permeabilitesini** artırmasıdır. Bunun sonucu plazma suyu ve proteinleri ekstraselüler aralığa kaçar ve ödem oluşur. Histamin yüksek dozda verilmişse kapiler dışına sıvı sızması önemli boyutlara ulaşır; hemokonsantrasyon ve hipovolemi oluşur. Histaminin kapiler permeabilitesini artırması, gerçekte kapilerler düzeyinde değil **postkapiler venüller** düzeyinde olur; permeabilite artması orada histamin'in endotel hücrelerini büzerek bu hücreler arasındaki aralıkları genişletmesine bağlıdır. Bu etkiden H_1 reseptörler sorumludur ve klasik antihistaminikler tarafından antagonize edilir. Histamin ayrıca, endotel hücrelerinde bir adezyon molekülü olan P-selektin'in sentezini artırarak **dokuya lökosit migrasyonunu** artırır. Bu etki de H_1 reseptörler aracılığı ile olur.

Cilt içine ufak dozda histamin injekte edilmesi, **Lewis'in üçlü yanıtı** denilen bir reaksiyonun oluşmasına neden olur İnjeksiyon yerinde önce bir kızarıklık (histamin tarafından damarların genişletilmesi) ve daha sonra kan sıvısının sızması (kapiler permeabilitesinin artırılması) sonucu ürtiker (**ödem papülü**) oluşur. Bu kızarıklık ve onun yerini alan papül üçlü cevabın iki öğesini oluşturur. Üçüncü öğe ise, papül çevresinde oluşan, nisbeten geniş bir alana yayılan ve dış sınırı düzensiz olan **hale ("flare") şeklindeki kızarıklıktır.** Bu kızarıklık, akson refleksi sonucu cilt damarlarının genişlemesine bağlıdır. (bkz.10. Baskı, s. 1400) Şöyle ki, histamin, injekte edildiği yerdeki aferent sinir uçlarını uyarır, sinir lifleri içinde periferden merkeze doğru ilerleyen stimulus bu liflerin o yerdeki yan dalları (kollateralleri) içinde geri döner ve onların stimülasyonu sonucu uçlarında açığa çıkan vazodilatör bir madde, hale şeklindeki kızarıklığa neden olur. Bu vazodilatör maddenin P maddesi ve benzeri taşikininler olduğu sanılmaktadır. Lokal kapsaisin uygulanarak P maddesinin sinir uçlarından boşaltılması veya P maddesi ve benzeri taşikininlerin antagonistlerinin uygulanması haleyi önler. Afferent sinir lifleri içinde SSS'ne ulaşan uyarı ise injeksiyon yerinde yanma, gidişme ve kaşınma duyumsanmasına neden olur. Deneğe önceden histamin H_1-blokörü ilaç verilirse Lewis'in üçlü yanıtı artık ortaya çıkmaz veya hafif olur; ilave olarak H_2-blokörü verilmesi daha fazla bir blokaj yapmaz. Son zamanlarda halenin oluşmasında spinal bir refleksin rol oynayabileceğini gösteren bulgular elde edilmiştir. Omurilik kesisi olan hastalarda halenin oluşmadığı gösterilmiştir.

Histamin mutad dozda injeksiyon suretiyle verildiğinde, **kalp üzerindeki** direkt etkileri belirgin değildir. İnsanda kan basıncındaki düşmenin uyandırdığı baroreseptör refleksi taşikardiye neden olur. Taşikardi oluşmasında

sinus düğümündeki H_2 reseptörlerin uyarılmasının da katkısı vardır. Koroner kan akımı histamin tarafından artırılır. Hafif anafilaktik reaksiyonlarda taşikardi histamin salıverilmesinin tek belirtisi olabilir. Yaşamı tehdit eden ağır anafilaktik reaksiyonda kalpte aşırı miktarda histamin ve diğer otakoidlerin salıverilmesi ventrikül fibrilasyonuna kadar giden ciddi aritmilere neden olabilir.

İzole kalpte histamin pozitif inotrop, pozitif kronotrop ve negatif dromotrop etki (A-V iletim yavaşlaması) yapar, ayrıca aritmi oluşturur. Pozitif kronotrop etki (sinus düğümünün deşarj hızının artması) ve ventrikül kasındaki inotrop etki, H_2 reseptörlerin aktive edilmesine bağlıdır. Aritmi yapıcı etki, myokardda gerek iletimin uzamasından ve gerekse otomatisitenin artmasından ileri gelir. Bu bozuklukların birincisinden H_1 reseptörler, ikincisinden ise H_2 reseptörler sorumludur.

Trakeobronşiyal düz kaslar: Histamin, insan, at, kobay ve diğer bazı memelilerin **trakeobronşiyal düz kaslarını büzer;** hava yollarının rezistansını artırır ve yeterli dozda verilmişse bronkospazm yapar. Hava yollarının düz kaslarında, oranı türe ve segmente göre değişmek üzere, hem H_1 ve hem de H_2 reseptörler bulunur. H_1 reseptörlerin aktivasyonu düz kasın kasılmasına (dolayısıyla bronkokonstriksiyona), H_2 reseptörleri aktivasyonu ise düz kasın gevşemesine (dolayısıyla bronkodilatasyona) neden olur. Belli bir memeli türünde trakeobronşiyal kanalın belirli bir segmentinin histamine verdiği cevap H_1/H_2 reseptör oranına bağlıdır. Yukarıda sayılan türlerde hava yollarında H_1 reseptörler egemen durumdadır. Bronş açıklığının düzenlenmesinde H_3 reseptörlerin de kısmen rol oynadığı son yıllarda anlaşılmıştır. Histamin bronş çeperindeki sinir uçlarının H_3 reseptörlerini stimüle ederek bu uçlardan bronkokonstriktör mediyatör salıverilmesini azaltır.

Histamin trakeobronşiyal kanalı indirekt olarak da etkiler (bkz. 10.Baskı, s. 1401).

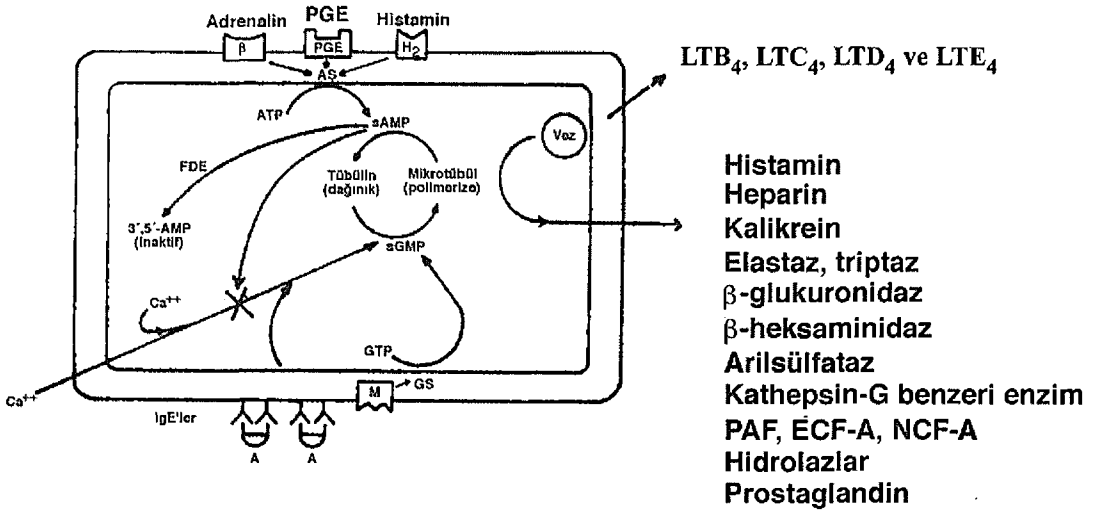
Normal bir insanda mutad dozda injekte edilen histamin belirgin derecede bir bronkospazm yapar; fakat bronşiyal astmalı hastalarda nefes darlığına neden olacak kadar fazla bronkospazm yapar. İnsanlarda astmanın patojenezinde solunum yollarının düz kaslarında bronkodilatör nitelikte olan H_2 reseptörlerinin azalmasının rol oynadığı bir varsayım olarak ileri sürülmüştür.

Kobay histaminin bronkokonstriktör etkisine en fazla duyarlı olan deney hayvanı türüdür; hayvan bronkospazm sonucu asfiksiden ölebilir.

Diğer düz kaslı organlara etkisi: Histamin barsak düz kasını büzer, barsakların tonus ve motilitesini artırır. Kobay ileumu histaminin büzücü etkisine fazla duyarlıdır ve izole kobay terminal ileumu preparatı histamin biyoeseyi için kullanılabilir. Bu etkiler H_1 reseptörleri aracılığı ile oluşur.

Histamin bazı memeli türlerinde **uterus düz kasını** büzer. Uterus düz kasının histamine duyarlığı östrus siklusunun dönemine göre veya gebelik sırasında fazla değişme göstermez. Sıçan uterusu histamin tarafından H_2 reseptörler aracılığı ile gevşetilir. İnsanda uterus üzerinde büzücü etkisi vardır, fakat belirgin değildir.

Dış salgı bezleri üzerine etkisi: İnsanda mide mukozasının asid salgılayan paryetal hücreleri histamine en fazla duyarlı olan hücrelerdir. Kan basıncını etkilemeyecek kadar ufak dozda injekte edildiğinde bile, histamin bu hücrelerin H_2 reseptörlerini aktive ederek **midenin asid ve pepsin salgısını artırır.** Vagus sinirlerinin kesilmesi halinde, mide salgı hücrelerinin histamine karşı duyarlığı azalır,



Şekil 86.1. Mast hücresinde histamin ve sağ tarafta yazılı diğer otakoidlerin ve enzimlerin, antijen (A)–antikor (İgE) birleşmesi sonucu ve çeşitli etkenlerin Ca^{2+}'un içeri girişini veya hücre içinde mobilizasyonunu artırması sonucu salıverilmesi ve salıverilmeyi modüle eden reseptörler. PGE'ler, β–mimetik ilaçlar ve noradrenalin adenilil siklazı (AS'yi) aktive ederek salıverilmeyi inhibe ederler. Histamin kendi salıverilmesini, H_2 reseptörler üzerinden feedback inhibisyonla azaltır. Kolinerjik ilaçlar, muskarinik reseptörleri (M) aktive ederek guanilat siklazı (GS'yi) stimüle ederler ve histamin salıverilmesini artırırlar. Salıverilmenin artırılması ve inhibisyonu, adı geçen olaylar sonucu **tübülin makromoleküler**inin, sırasıyla mikrotübüller şeklinde polimerize olması veya depolimerize olması ile gerçekleştirilir. PDE: fosfodiesteraz, Vez: Histamin vezikülü; PAF: trombosit aktive edici faktör; ECF–A: eozinofil kemotaktik faktör–A; NCF–A: nötrofil kemotaktik faktör–A.

fakat ortadan kalkmaz. Endojen histaminin midenin asid salgılamasındaki fizyolojik öneminden ileride sözedilmiştir.

Tükrük, gözyaşı, bronş mukozası ve barsak mukozası bezleri ile pankreasın dış salgısı histamin tarafından artırılır. Bu bezlerin histamine duyarlığı, midenin asid salgılayan bezlerininkine göre düşüktür. Histamin solunum yolu mukozasında mukus salgılayan goblet hücrelerini H_2 reseptörleri aracılığı ile stimüle eder ve mukus (muköz glikoprotein) salgısını artırır.

Diğer etkileri: Histamin doku içine injekte edildiğinde aferent sinir uçlarını uyarır. Cilt içine injeksiyonu yanma ve kaşınma duygusuna, oysaki cildin alt tabakalarına ve ciltaltma injeksiyonu ağrıya neden olur.

Dış salgı bezlerinde histamin kolinerjik sinir uçlarını da uyarır ve asetilkolin salıverilmesini artırır; stimülan etkisinin denerve bezlerde azalmış olması veya atropin tarafından kısmen bloke edilmesi histamin'in bu niteliği ile açıklanır. Adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini ise presinaptik H_3 reseptörleri aracılığı ile inhibe eder.

Otonom gangliyon hücreleri ve onların analogu olan adrenal medullasındaki kromafin hücreler, histamin tarafından H_1 reseptörler aracılığı ile stimüle edilirler. Sonuncu etkiye bağlı olarak medulladan katekolamin salıverilmesi artar. Bu sinirsel etkiler, normal insanda i.v. histamin injekte edildiği zaman ortaya çıkmaz; deney hayvanlarında otonomik gangliyon ve adrenal bezinin arteri içine histamin. injekte edildiği zaman oluşur. Feokromositomalı hastalar histamin'in adrenal medullasını uyarıcı etkisine duyarlıdırlar. Bunlarda ufak dozda i.v. histamin injeksiyonu kan basıncında düşme değil, genellikle yükselme yapar.

Sıçanlarda hipotalamus dokusu içine histamin injeksiyonu hipotermi, susama ve antidiürez oluşturur. Köpeklerde area postremaya (4. ventrikül tabanında) histamin uygulanması, kusmaya neden olur. Anestezisiz sıçanlarda beyinde lateral ventriküller içine injekte edilen histamin sempatoadrenal hiperaktiviteye neden olur ve bu etki H_1-reseptör blokörleri ile önlenebilir.

Histaminin beyinde nöromediyatör olarak etkilerine ve önemine 54. Konuda değinilmiştir.

Histamin önemli **immünomodülatör etkiler** oluşturur. İmmün sistem hücrelerinin farklılaşma derecesine ve ortamdaki iltihap mediyatörü maddelerin durumuna göre reseptör ekspresyonu ve dokunun reseptör kompozisyonu değişir. Deneysel sistemlerde egemen olan reseptör türüne göre histamin **proinflamatuvar veya antiinflamatuvar etki** yapar. Proinflamatuvar etkinliği, H_1 reseptörler aracılığı ile makrofajlardan iltihap yapıcı sitokinlerin ve lizozomal enzimlerin salıverilmesini artırmasına ve bazofil ve eozinofil lökositlerle fibroblastların etkinliğini artırmasına bağlıdır. Tip 1 (Th1) ve tip 2 (Th2) yardım-edici T lenfositler arasındaki dengenin ayarlanmasına katkıda bulunur. Histamin , H_1 reseptörler aracılığı ile hümoral immüniteyi (immünoglobülin üretimini) engeller; buna karşılık hücresel immüniteyi stimüle eder. H_2 reseptörler aracılığı ile bunların tersini yapar.. Histamin'in T ve B lenfositlerinin fonksiyonlarını inhibe edici etkisinde H_4 reseptörlerinin aktivasyonu da rol oynar.

Endojen Histaminin Fizyolojik ve Patolojik Olaylardaki Rolü*

Sistemik ve lokal anafilaksi (Tip 1 alerjik reaksiyonlar): Bu immünolojik olaylar, vücuda giren antijenin; mast hücreleri, bazofil lökositler, eozinofil lökositler ve polimorfonükleer lökositlerde membran üzerine bağlanmış reajinik antikorlar (İgE) ile birleşmesi sonucu başlatılırlar ve derhal başlayan aşırı-duyarlık reaksiyonlarının tipik örnekleridirler. Bu tür reaksiyonlara 12. Konu IV. Bölümde değinilmiştir. Sistemik anafilaksinin tedavisinde H_1-reseptör blokörü ilaçlar adrenalin ve kortikosteroid injeksiyonu yanında yardımcı ilaç olarak yararlı olabilirler.

Fiziksel faktörlere bağlı alerjik reaksiyonlar: Duyarlı kimselerde cildin basınç yapılarak çizilmesi, çizilen bölgede hemen ürtiker ve eritem oluşumuna neden olur. Dermografizm denilen bu olay mast hücrelerinden histamin salıverilmesine bağlıdır. **Soğuk alerjisi veya soğuğa bağlı ürtiker** denilen hastalığın soğuğa maruz kalındığında hemen oluşan tipi ile **vibrasyona bağlı anjiyoödem** de mast hücrelerinden histamin ve diğer endojen maddelerin salıverilmesine bağlıdır. Bazı kimselerde sıcak su ile banyo yapıldığında ortaya çıkan **ısı alerjisi** veya **ısı ürtikeri** denilen durumun jeneralize tipinde de mast hücrelerinden histamin salıverilmesinin önemli rolü vardır. Soğuk ve ısı alerjisinin belirtilen tiplerinde, anjiyoödem ve eritem gibi lokal reaksiyonlar yanında hipotansiyon, bayılma ve bronkospazm gibi salıverilen histaminin sistemik etkisine bağlı reaksiyonlar da ortaya çıkar. Jeneralize ısı alerjisi olan kişilerde cilt içine veya altına metakolin gibi muskarinik kolinerjik ilaçların injeksiyonu, lokal alerjik reaksiyonlara neden olduğu için bu hastalığa **kolinerjik ürtiker** adı da verilir.

Kompleman aracılığı ile olan alerjik reaksiyonlar: Diğer adıyla tip II ve tip III reaksiyonlar (bkz.12.Konu III.Bölüm) diye de bilinen bu tür reaksiyonlarda da histamin rol oynayabilir. Şöyle ki İgG ve İgM şeklindeki antikorlar, kompleman'ın histamin salıverici öğelerini aktive ederek, mast hücrelerinden histamin ve diğer endojen etkin maddelerin salıverilmesini başlatabilirler. Ayrıca temas dermatiti gibi tip IV alerjik reaksiyonlarda histamin salıverilmesi artabilir ve kaşıntıdan bu madde sorumlu olabilir. Bu durumda antihistaminik ilaçlar kortikosteroidlere yardımcı ilaç olarak kullanılabilir.

İlaçlar, venomlar ve diğer ksenobiyotikler tarafından histamin salıverilmesi: İlaçların ve kimyasal maddelerin yaptığı histamin salıverilmesinde iki durum ayırt edilir. (i) Madde hapten rolü oynar ve ona karşı vücutta alerji gelişir. Haptene karşı oluşan antijen ile mast hücresi membranı üzerindeki antikorun birleşmesi, mast hücresinden histamin salıverilmesini artırır. (ii) Madde immünolojik bir reaksiyonun aracılığı olmaksızın mast hücrelerini doğru-

* Bu konuda daha fazla bilgi için 10. baskı s.1402-04'ye bakınız.

dan doğruya etkiler ve kimyasal etkisiyle mast hücrelerinin granülleri içinde bağlı durumda olan histaminin hücre dışına salıverilmesine neden olur. Kimyasal etkenler tarafından mast hücrelerinden histamin salıverilmesinin mekanizmasına Kitabın 7. Baskısının 3. Cildinde değinilmiş ve madde örnekleri verilmiştir (bkz. s. 2743-44).

Mast hücresi yüzeyinde **beta-adrenerjik reseptörler, PGE reseptörleri ve histamin H_2 reseptörleri** de bulunur. Bu reseptörlerin kendilerine uyan agonistler tarafından aktivasyonu; adenilil siklaz-sAMP sistemini uyararak, diğer reseptörlerin aktivasyonuna bağlı histamin ve ona eşlik eden diğer maddelerin salıverilmesini inhibe eder. Hücrede sAMP düzeyini yükselten teofilin ve diğer fosfodiesteraz inhibitörleri de aynı etkiyi oluştururlar. **Alfa-etkili sempatomimetik ilaçlar** ise hücrede sAMP düzeyini azaltarak salıverilmeyi artırırlar. **Muskarinik kolinerjik ilaçlar**, hücrede adenilil siklazı inhibe ederek veya guanilat siklaz-sGMP sistemini aktive ederek salıverilmeyi stimüle edebilirler (Şekil 86.1).

Besin zehirlenmesine katkısı: Bozulmuş balık ve su ürünlerinin yenilmesi sonucu meydana gelen, bulantı, kusma, başağrısı, terleme ve yüz kızarmasının eşlik ettiği besin zehirlenmelerinde bozuk besin içinde fazla miktarda **histamin alınmış olması** rol oynayabilir. Bu tür zehirlenme H_1 reseptör blokörleri ile tedaviye iyi yanıt verir.

Mast hücresi ve bazofil hücre tümörleri: Ciltte mast hücresi kümelerinin oluşması ile karakterize **cilt mastositozu (urticaria pigmentosa)** ve vücutta çeşitli organlarda mast hücresi kümelerinin oluşması ile karakterize **sistemik mastositozis'li** hastalarda veya agresif maliny mastositoz ve mast hücresi lösemisinde, mast hücrelerinin aşırı çoğalması nedeniyle fazla histamin salıverilir ve vücut sıvılarındaki histamin düzeyi ile idrarla atılan histamin ve metabolitlerinin miktarı artar. Aynı durum (histamin itrahının. artması hariç) kanda bazofil lökositlerin aşırı derecede çoğaldığı **myelojen lösemi**de de olur. Bütün bu tümoral hastalıklarda vücutta aşırı miktarda oluşan histamine ve prostaglandinlere bağlı olarak, hipotansiyon, ishal, peptik ülser, ciltte ürtiker ve kaşıntı ve yüzde kızarma gibi belirtiler ortaya çıkar.

Midenin asid salgılaması: Mide mukozasında histamin içeren hücreler bulunur. Histaminosit diye adlandırılan bu hücreler mide mukoza bezlerinde asid salgılayan paryetal hücrelerin yakınında bulunurlar. Midenin asid salgılamasına katkıları 95. Konuda açıklanmıştır.

Periferik ve santral sinir sistemi: Kaşıntı, yanma veya ağrı duygusu uyandıran bazı faktörlerin bu etkilerinin, hiç olmazsa kısmen dokudan histamin salıvermelerine ve serbest kalan histaminin aferent sinir uçlarını uyarmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Beyindeki histaminin nöromediyatör olarak işlevine ve intraserebroventriküler histamin injeksiyonunun beyindeki etkilerine 54. Konuda değinilmiştir. Periferde adrenerjik ve kolinerjik sinir uçlarında presinaptik histamin H_3 reseptörleri bulunur, bunların histamin ile aktivasyonu noradrenalin ve asetilkolin salıverilmesini birçok dokuda genellikle inhibe eder.

Doku proliferasyonu ve onarımı: Fötusta ve maliny tümörlerin bazı tiplerinde, kemik iliğinde, yara çevresindeki granülasyon dokusunda ve rejenerasyona uğrayan organ bölümünde histamin düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu yapıların ortak niteliği, hücre proliferasyonunun hızlı olmasıdır. Sözü edilen ilişkiye dayanarak histaminin hücre proliferasyonunu hızlandırdığı ileri sürülmüştür. Histamin oluşumunu azaltan histidin dekarboksilaz inhibitörlerinin fötal gelişimi durdurmaları, histamin oluşumunu artıran ilaçların ise yara nedbeleşmesini hızlandırmaları bu görüşü destekleyen bulgulardır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, histaminin H_3 reseptörler aracılığıyla kemik iliğinde myeloblastların ve promyelositlerin farklılaşmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Histamin Preparatları ve Kullanılışı

Histamin aşağıdaki indikasyonlarda diyagnostik amaçla kullanılabilir:

Aklorhidri tanısı: Aklorhidri yeterli bir stimulusa rağmen mide-salgı bezlerinin hidroklorik asid salgılayamaması halidir. Salgının stimülasyonu için aç bırakılmış hastalara ciltaltından 0.5-1 mg dozunda histamin injekte edilir. İnjeksiyonu izleyen 1-2 saat boyunca mide kateteri aracılığı ile mide suyu nümuneleri alınarak asid ölçülür. Histaminle stimülasyona rağmen asid salgılanmaması aklorhidriyi gösterir. Böyle bir durum atrofik gastrit, pernisyöz anemi ve mide kanseri olgularında ortaya çıkar. ve histamin testi bu patolojik durumların teşhisine yardım eder. Bu endikasyonda betazol histamine tercih edilir.

Aklorhidri tanısı için histamin injekte edilmesi çeşitli yan tesirlere neden olabilir. Bunları önlemek için daha önce bir klasik antihistaminik ilaç injeksiyonu yararlı olur.

Feokromositoma tanısı: Bu amaçla kullanımına 10. Baskıda değinilmiştir (bkz.s. 1404). Ancak günümüzde feokromositoma tanısı kanda katekolamin düzeyini kimyasal yöntemlerle ölçmek suretiyle yapılmaktadır.

Diğer kullanış yerleri: Astmatik hastalarda bronşiyal hiperreaktiviteyi provake etmek için aerosol şeklinde kullanılabilir. İnsanda aferent sinirlerin kesilmesi veya dejenerasyonuna bağlı durumlarda belirli bir cilt bölgesinde duyusal innervasyonun durumunu belirlemek için Lewis'in üçlü cevabından yararlanılabilir. (bkz. 7. Baskı 3. Cilt, s. 2746). Alerjik durumun saptanması için yapılan deri testi sırasında pozitif kontrol olarak cilt içine uygulanabilir.

Histaminin yan tesirleri: Aşırı dozda histamin injekte edildiğinde veya vücutta aşırı miktarda histamin salıverildiğinde hipotansiyon, taşikardi, bronkospazm ve buna bağlı dispne, şiddetli başağrısı, bulantı, kusma ve diyare gibi belirtiler ortaya çıkar. Tedavi için klasik antihistaminik ilaçlar ve adrenalin injekte edilir. Adrenalin, vazokonstriktör ve bronkodilatör etkileri nedeniyle histaminin fizyolojik antagonistidir; ayrıca, histamin salıveren ilaçlara bağlı reaksiyonlarda mast hücrelerinin ß-adrenerjik reseptörlerini aktive ederek histamin salıverilmesini inhibe eder.

Betahistin hidroklorür

Bir histamin analogudur. Histamindeki imidazol halkası yerine piridin halkası içerir; ayrıca etilamin yan zincirindeki amin grubu metillenmiştir. Bu nedenle DAO'a

dayanıklıdır ve ağız yolundan alındığında sistemik biyoyararlammı çok yüksektir. Vazodilatör etkisi klasik antihistaminikler tarafından bloke edilebilir. İç kulakta mikrosirkülasyonu düzelttiği ileri sürülmüştür. **Meniere hastalığının tedavisinde** ağızdan günde 3 kez 8 mg dozunda kullanılır.

Betazol

Histamin kimyasal yapısı bakımından histaminden imidazol yerine pirazol halkası içermesi ile ayrılır. Histaminin H_2 reseptörlerini aktive eden analogudur. Histamin H_2 reseptörlerine göreli selektiflik gösteren bir agonisttir. Bu nedenle histamine göre daha hafif yan tesir oluşturarak, mide asid salgılanmasını eşdeğer dozdaki histaminden daha güçlü bir şekilde stimüle eder. **Aklorhidri tanısı** için histamine tercih edilir. Bu amaçla ciltaltından 50-100 mg dozunda injekte edilir. Bu ilaç ağız yolundan da kullanılabilir.

II. Histamin Reseptör Blokörleri

Hücrelerin histamin reseptörlerini bloke eden ilaçlardır. Antihistaminik ilaçlar reseptörlerle ilgili olarak kendi başlarına etki oluşturmazlar, fakat reseptörler histamin tarafmdan aktive edilmiş ve histamin etkisi oluşmuşsa, onu azaltırlar veya ortadan kaldırırlar ya da histaminin etki yapmasını önlerler. Özgül (antihistaminik) etki yapabilmeleri için ortamda histamin bulunması gerekir.

Antihistaminik ilaçların bir bölümü, sadece histamin H_1 reseptörlerini bloke ederler. Diğer bölümü ise sadece H_2 reseptörleri bloke ederler. H_1 reseptörleri bloke edenler 1930'larda bulunmuşlardır, H_2 reseptörleri bloke edenler ise 1972'de bulunmuşlardır. Bu iki gruptan birçok ilaç klinikte kullanılmaktadır. H_3 reseptör agonistlerinin gastroprotektif, antiinflamatuvar ve antikonvülzan olarak, antagonistlerinin ise epilepsi tedavisinde, obezite, kognitif disfonksiyon ve dikkat eksikliği bulunan hiperaktif çocuklarda kullanılma potansiyeli olduğu bildirilmiştir. Birçok H_3 reseptör agonisti ve antagonisti geliştirilmiş olmasına karşın henüz hiçbirinin klinik kullanımı yoktur. H_4 reseptör blokörü olarak klinik kullanıma girmiş bir ilaç da bulunmamaktadır. H_4 reseptörlerinin hematopoietik sistemde yoğun lokalizasyonu ve fonksiyonu nedeniyle, antagonistlerinin alerjik rinit, astma ve romatoid artrit gibi inflamatuvar durumları tedavi etmede ümit verici oldukları bildirilmektedir.

Histamin H_1 reseptör blokörlerinin bu reseptörleri histamine karşı yarışma (kompetisyon) suretiyle değil, ters agonist etkinlikleri nedeniyle bloke ettikleri son yıllarda anlaşılmıştır. Histamin reseptörleri hücrelerde iki durumda (aktif ve inaktif durum) bulunurlar ve bunlar birbiri ile denge halindedir. H_1 blokörleri inaktif durumdaki reseptörlere afinite gösterirler ve onlarla kombine olup onları stabilize ederler. Bunun sonucu aktif durumdaki, histaminle aktive edilmeye elverişli reseptör sayısı ilacın ortamdaki konsantrasyonu ile ters orantılı bir şekilde azalır. Böylece histaminin etkisi doza-bağımlı bir şekilde azaltılır. Histamin H_1 reseptör antagonistleri, bu nedenle son zamanlarda invers agonistler olarak tanımlanmaktadırlar.

1. Histamin H_1 Reseptör Blokörleri

Bunlara klasik antihistaminikler de denilir. Halen kullanılmakta olan klasik antihistaminiklerin çoğu ortak bir yapı özelliği gösterirler. Şöyle ki, sedasyon yapmayan ikinci kuşak yeni antihistaminikler hariç, çoğunun molekülünde, histamininkinde olduğu gibi, bir **sübstitüe etilamin grubu** bulunur.

Yapı benzerliği nedeniyle klasik antihistaminiklerin çoğu **parasempatolitik** etki gösterirler. Bu ilaçlar küçük dozlarda veya düşük konsantrasyonlarda selektif olarak H_1 reseptörlerini bloke ederler. Yüksek dozda veya konsantrasyonda ise bazıları muskarinik tipteki asetilkolin reseptörlerini de bloke ederler. Bazıları α-adrenerjik ve serotonin reseptörlerini de bloke ederler. Sedasyon-yapmayan antihistaminiklerin bu gibi etkinlikleri zayıftır veya yoktur. Bazılarının kalpte myokardın repolarizasyonunda başrolü oynayan gecikmiş doğrultucu potasyum akımının hızlı komponentini (İKr) (bkz.41. Konu) bloke etme potansiyeli vardır. Bu potansiyeli belirgin olan ve seyrek de olsa tehlikeli ventriküler taşikardi yapan terfenadin ve astemizol bir çok ülkede piyasadan kaldırılmıştır. Beyindeki nöronların H_1 reseptörlerini bloke etmeleri nedeniyle, ikinci kuşak antihistaminikler hariç, genellikle **sedasyon** oluştururlar.

Kimyasal yapılarına göre klasik antihistaminikler **altı gruba** ayrılırlar: **(i) Etanolamin türevleri:** Bu grup ilaçların çoğunun antihistaminik, sedatif ve antikolinerjik etkileri güçlüdür. Bu gruptaki doksilamin ve difenhidramin hipnotik ilaç olarak da kullanılır (bkz. 60. Konu). Taşıt tutmasına karşı etkilidirler; Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılabilirler. **(ii) Etilendiamin türevleri:** Güçlü antihistaminik etki ve belirgin derecede sedatif etki gösterirler. **(iii) Arilalkilamin türevleri:** Kitlelerine göre en güçlü etkinlik gösteren antihistaminiklerdir. Bu nedenle diğerlerine göre daha küçük miktarda kullanılırlar. Sedatif etkileri zayıftır, stimülan etki yapma potansiyelleri vardır. **(iv) Piperazin türevleri:** Göreli olarak uzun etki süreli ilaçlardır. Sedatif ve antikolinerjik etkileri diğerlerine göre zayıftır. Hareket hastalığına karşı etkilidirler; antiemetik etkileri nedeniyle diğer tür bulantı ve kusmalara karşı da etkili olabilirler. **(v) Fenotiazinler:** Güçlü antihistaminik, sedatif ve antiemetik etki gösterirler. Belirgin antikolinerjik etkileri de vardır. Etki süreleri göreli olarak uzundur. **(vi) Piperidin türevleri:** Kan-beyin engelini zor aşmaları ile diğer klasik antihistaminiklerden ayrılırlar. Sedatif etkileri azaltılmış ikinci kuşak antihistaminiklerin çoğu bu gruptadırlar; bu ilaçların antikolinerjik etkileri de diğer antihistaminiklerinkine kıyasla zayıftır. Bu sınıflandırma dışında kalan az sayıda, çeşitli yapıda antihistaminik ilaçlar da vardır (bkz. Tablo 86.1 ve Şekil 86.2). İkinci kuşak antihistaminiklerin terapötik indeksi, dolayısıyla güvenlilikleri, birinci kuşaktakilere göre daha yüksektir.

Farmakokinetik Özellikleri

Klasik antihistaminiklerin birinci kuşağındaki ilaçların çoğu göreli olarak fazla lipofilik bileşiklerdir. Klasik antihistaminikler mide-barsak kanalından iyi absorbe olurlar; fakat karaciğerde önemli ölçüde ilk geçişte eliminasyona maruz kaldıklarından çoğunun sistemik biyoyararla-

nımı tam değildir ve bireylerarası değişkenlik gösterir. Doruk plazma konsantrasyonuna oral alınışlarından genellikle 2-3 saat sonra ulaşırlar. Plazma proteinlerine yüksek oranda (% 80-96) bağlanırlar. **Akrivastin, azelastin, terfenadin, feksofenadin, loratadin, desloratadin, mizolastin, setirizin** ve **levosetirizin hariç** diğerleri kan-beyin engelini kolayca geçerler; adı geçen piperidin veya piridin türevi ilaçlar, kan-beyin engelini zor aşar ve sedatif ve diğer santral etkileri zayıftır veya yoktur. Bunlara kısaca **sedasyon yapmayan** (göreli anlamda) veya **ikinci kuşak antihistaminikler** adı verilir. Astemizol, terfenadin, loratadin ve ebastin'in metabolitleri de etkinlik gösterir; ilk iki bileşik ayrıca enterohepatik dolanıma da girerler. Terfenadin tam bir ön-ilaçtır; mide-barsak kanalından absorbe edildikten sonra karaciğerden ilk geçişi sırasında tama yakın bir kısmı etkin asid metabolitine (terfenadin karboksilat'a) dönüştürülür ve sistemik dolaşıma o şekilde girer; bu etkin metabolit kan-beyin engelini pek geçemez. Klasik antihistaminiklerin büyük bir bölümü **karaciğerde metabolize edilerek**; akrivastin ve setirizin ise önemli ölçüde renal itrahla elimine edilirler. Bu ilaçların eliminasyon hızları ve dolayısıyla eliminasyon yarılanma ömürleri ilaca göre değişir. **Eski ilaçların** çoğunun (difenhidramin ve sinarizin gibi) **yarılanma ömrü göreli olarak kısadır** (3-4 saat). Klemastin, klorfeniramin, klorsiklizin, meklizin, prometazin, metdilazin ve ikinci kuşak ilaçlar (akrivastin hariç) yavaş inaktive edilirler; bir kezlik dozlarının etkisi 10-12 saat kadar sürer ve günde genellikle bir ya da iki kez olarak verilirler. Bu ilaçların etkileri, kısa etki süreli olanlara göre daha geç başlar. Uzun etkili olan diğer antihistaminiklerden loratadin, terfenadin, feksofenadin ve klorfeniramin'in eliminasyon yarılanma ömürleri 15-20

TABLO 86.1

Birinci ve ikinci kuşak klasik antihistaminiklerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması, sınıfların etkileri (TT'yi önleyici etki antiemetik etkiden ayrı olarak gösterilmiştir) ve yan tesirleri[1]

	Bir kezlik (günlük) dozu (mg)	Sedatif etki	Antimuskarinik etki	Antiemetik etki	TT'yi önleyici etki
Etanolaminler		++/+++	+++	+	++/+++
Difenhidramin[3]	20 (200)				
Dimenhidrinat	50 (150)				
Karbinoksamin	12 (24)				
Doksilamin[3]	25 (25)				
Klorfenoksamin	20 (80)				
Etilendiaminler		+/++	±	—	±
Antazolin	100 (400)				
Mepiramin (pirilamin)[3]	50 (150)				
Tripelenamin	50 (150)				
Alkilaminler		+	++	—	—
Akrivastin[4]	8 (24)				
Deksklorfeniramin[2]	2 (12)				
Deksbromfeniramin[2]	4 (24)				
Klorfeniramin	4 (24)				
Dimetinden	2 (6)				
Triprolidin	5 (15)				
Piperidinler		±	+/++	—	—
Terfenadin[4]	60 (120)				
Feksofenadin[4]	120 (120)				
Loratadin[4]	10 (10)				
Desloratadin[4]	5 (5)				
Siproheptadin[5]	4 (20)				
Piperazinler		+	+	+	+++
Buklizin	25 (100)				
Meklizin	25 (100)				
Sinarizin	25 (150)				
Hidroksizin	25 (75)				
Setirizin[4]	10 (10)				
Levosetirizin[4]	5 (5)				
Fenotiazinler		++	+++	+++	+++
Prometazin[3]	50 (150)				
Mekitazin	5 (10)				

1. Hepsi ağızdan alınırlar, bazılarının injeksiyonluk ampulleri vardır. Bazılarının lokal uygulamaya özgü merhem veya solüsyonları da vardır. Kısaltmalar, hkl: hidroklorür; hmlt: hidrojen maleat, mlt. maleat; fmt: fumarat; TT: taşıt tutması. 2. Feniramin maleat'ın klorlu veya bromlu türevlerinin dekstroizomeridir. 3. Hipnosedatif olarak da kullanılırlar (bak. 65.Konu). 4. Akrivastin, feksofenadin (terfenadinin metaboliti), loratadin, desloratadin, setirizin, levosetirizin, mizolastin ve terfenadin göreli anlamda "sedasyon–yapmayan" daha yeni ilaçlardır; bunlara **ikinci kuşak antihistaminikler** adı da verilir. Bunların etki süresi, akrivastin hariç, uzun olduğundan genellikle günde bir kez kullanılır. 5. Aynı zamanda anti–serotonin etkinliği vardır. **Azelastin ve levokabastin** lokal kullanılır, listede gösterilmemiştir.

saat dolayındadır. Loratadin ve feksofenadin günde bir kez verilir ve etkileri çabuk başlar. Setirizin ve mizolastin'in eliminasyon yarılanma ömürleri sırasıyla yaklaşık 7 ve 13 saattir; ancak etkileri 24 saat sürer. Akrivastin çabuk elimine edilir ve yarılanma ömrü 1.5 saat kadardır; günde 3 kez verilir. Diğer antihistaminik ilaçların etki süreleri genellikle 4-6 saat kadar sürer ve onlar da günde 3-4 kez verilirler.

Farmakolojik Etkileri

H_1 reseptörleri bloke edip histamini antagonize etmelerine bağlı özgül etkileri yanında histamin reseptörleri ile ilgisi olmayan çok sayıda özgül-olmayan etkiler de oluştururlar. Çeşitli antihistaminik ilaç gruplarının bazı terapötik etkileri ve bazı yan tesirler bakımından profilleri Tablo 86.1'de gösterilmiştir.

Histamini antagonize etmekle ilgili (özgül) etkileri: Dışardan verilen veya vücutta salıverilen histaminin, H_1 reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı vazodilatasyon, kapiler permeabilitesinde artma, hipotansiyon, bronkokonstriksiyon ve barsak tonus ve motilitesindeki artma gibi etkilerini antagonize ederler. Bazı memeli türlerinde damar yataklarının bir kısmında histamin'in yaptığı vazokonstriksiyonu (örneğin histaminin tavşanda yaptığı sistemik kan basıncındaki bifazik cevabın presör komponentini, pülmoner damar yatağındaki belirgin vazokonstriksiyonu ve buna bağlı pülmoner arter basıncı yükselmesini) antagonize ederler.

İnsanlarda, düşük dozda verilen histaminin yaptığı vazodilatasyonu ve hipotansiyonu tamamiyle bloke ederler. Yüksek dozda verilen histaminin yaptığı aynı etkileri ise azaltırlar, fakat tamamiyle bloke edemezler; çünkü doz artırıldığında histamin damar düz kaslarının H_1 reseptörleri yanında, H_2 reseptörlerini de uyararak gevşeme yapar.

Histaminin yaptığı kapiler permeabilite artışını güçlü bir şekilde antagonize ederler, buna bağlı olan ürtiker veya anjiyoödemi ortadan kaldırırlar. Aferent sinir uçlarındaki H_1 reseptörleri bloke ederek, cilt içine histamin injeksiyonuna bağlı yanma, gidişme ve kaşıntıyı giderirler. Aynı nedenle injeksiyon yeri çevresinde oluşan hale şeklindeki kızarmayı ortadan kaldırırlar. Lewis'in üçlü yanıtını önlerler.

Mast hücrelerinde histamin sentezine dokunmazlar. Bu hücrelerden histamin salıverilmesini inhibe etmezler. Sistemik ve lokal anafilaksi gibi mast hücrelerinden histamin salıverilmesinin önemli rol oynadığı tip I alerjik reaksiyonları (çabuk başlayan reaksiyonları) efektör hücrelerin histamin reseptörlerini bloke ederek kısmen antagonize ederler. Diğer tipteki alerjik reaksiyonlarda histamin dışında kalan otakoidlerin daha fazla katkıda bulunmaları nedeniyle antihistaminikler genellikle yeterli bir terapötik etkinlik göstermezler.

Histaminin yaptığı bronkospazmı ortadan kaldırırlar, fakat adrenalin ve benzeri ß-mimetik etkili sempatomimetik ilaçların aksine, bronkospazmı tersine çevirip bronşlarda tam bir dilatasyon yapamazlar.

Histaminin otonom gangliyonlar üzerindeki stimülan etkisi ile adrenal medullasından katekolamin salıverici etkisi bu ilaçlar tarafından antagonize edilir.

Histaminin, midenin asid salgılayan paryetal hücreleri üzerindeki stimülan etkisine dokunmazlar. Tükrük ve bronş mukoza bezleri gibi diğer dış salgı bezleri üzerinde histaminin salgıyı artırıcı etkisini kısmen inhibe ederler. Çoğunda bulunan antimuskarinik (parasempatolitik) etki nedeniyle, histaminle uyarılmış olma koşulu olmaksızın da tükrük ve bronş mukoza bezlerinin salgısını azaltabilirler. Sonuncu etkileri nedeniyle histaminin solunum yolları mukozasında mukus salgısını artırıcı etkisini de inhibe ederler.

SSS depresyonu: Klasik antihistaminiklerin çoğu mutad dozlarda uyuşukluk ve sedasyon oluştururlar. Bu etkileri, beyindeki histaminerjik nöron sisteminin uyanıklığı sürdürücü etkinliğinin H_1 reseptör blokörleri ile ortadan kaldırılmasına bağlıdır. Bu ilaçların yaptığı sedasyon, alkol, hipnosedatif ilaçlar ve anksiyolitik ilaçların yaptığı sedasyon gibi öfori yapıcı ve keyfi artırıcı nitelikte değildir. Nöroleptik ilaçların yaptığına benzeyen "yavan" bir sedasyondur. Özellikle etanolamin türevi (doksilamin ve difenhidramin gibi) ve fenotiazin türevi (prometazin gibi) antihistaminik ilaçlar ve mepiramin belirgin sedatif etki oluştururlar. Doksilamin, difenhidramin ve mepiramin hipnotik olarak kullanılabilir. İnsanlarda yapılan araştırmalar, difenhidraminin otomobil sürme gibi sürekli dikkat isteyen işleri, alkolden daha fazla bozduğunu göstermiştir. Birinci kuşak ilaçlar antikolinerjik etkileri nedeniyle, özellikle yaşlılarda, belleği ve kognitif fonksiyonları bozabilirler. Mutad dozlarda verilen antihistaminikler nadiren, huzursuzluk, eksitasyon ve uykusuzluk yaparlar. Tripelenamin, sedatif ilaçların (metakualon gibi) ve opioid ilaçların (pentazosin vb. gibi) pozitif pekiştirici etkilerini artırır; onlarla karıştırılarak kötüye kullanılabilir.

Daha sonra çıkarılan **"ikinci kuşak antihistaminikler"**in sedatif etkinliği oldukça düşüktür. Bu kuşak ilaçların diğer bir özellikleri (akrivastin hariç) etki sürelerinin uzun olmasıdır. Bunları alanlarda sedasyon ve somnolens daha seyrek görülür veya hiç görülmez. Daha az sedatif etkili olmaları beyine zor girmelerine bağlıdır. Bu ilaçlara **sedatif olmayan antihistaminikler** denilirse de bu deyim mutlak anlamda değil göreli anlamda geçerlidir.

Özgül-olmayan Etkileri

Bu etkilerin histamin reseptörlerinin blokajı ile bir ilişkisi yoktur veya halen gösterilememiştir. Yan tesir olarak önemlidirler ve ilaçların hepsinde bulunmazlar. Çeşitli antihistaminik ilaçların histamin reseptör blokörü etkilerinin gücü ile özgül-olmayan etkilerinin gücü arasındaki korelasyon zayıftır. Örneğin güçlü antihistaminik etkinlik gösteren bir ilacın antiemetik etkisi veya taşıt tutmasına karşı etkinliği zayıf olabilir; başka bir antihistaminik ilaç için ise bunun tersi geçerli olabilir. Bu etkiler aşağıda ayrı başlıklar halinde belirtilmişlerdir.

SSS'de sedasyon dışındaki etkileri: Klasik antihistaminikler iç kulakta semisirküler kanallardaki denge reseptör organlarının uyarılmasına bağlı **taşıt tutması, baş dönmesi ve Meniere hastalığı** gibi durumları tedavi edebilirler. Bu etkinin vestibüler aferent sinirler ile beyin sapında vestibüler nukleusta bulunan nöronlar arasındaki sinapsların blokajına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Beyin sapında

vestibüler çekirdeklerin bulunduğu alanda radyoligand bağlama yöntemi ile H_1 reseptörlerin bulunduğu gösterilmiş, fakat hücrelerdeki yerleşimi henüz belirlenmemiştir.

Fenotiazin ve piperazin türevi antihistaminikler, beyin sapındaki chemoreceptor trigger zone'u inhibe ederler; genel anestezi ve ameliyatlardan sonra ortaya çıkan **kusmalara ve gebelik kusmasına** karşı antiemetik ilaç olarak kullanılabilirler (bkz. 98. Konu). Bazı **antihistaminik ilaçların** antiparkinson etkisi vardır (bkz. 69. Konu). Klasik antihistaminikler **toksik doz düzeylerinde SSS'ni stimüle** ederek konvülsiyonlara neden olurlar.

İncelenen deney hayvanlarında, klasik antihistaminiklerin sedatif etkileri, genellikle stimülan etkileri tarafından maskelenir. Bunlarda yüksek dozda lokomotor aktiviteyi artırabilirler, stereotipik davranış ve konvülsiyonlar oluşturabilirler. İnsanlarda da seyrek olarak SSS stimülasyonunu yansıtan yan tesirlere neden olabilirler ve bunlar daha çok bebeklerde ve çocuklarda görülür.

Kalp üzerine etki: Bazı antihistaminik ilaçlar (difenhidramin, mepiramin, prometazin ve antazolin gibi) belirgin lokal anestezik etki gösterirler. Antazolin kalpte belirgin derecede kinidin-benzeri antiaritmik etki de gösterir. Bu ilaç, terfenadin ve astemizol myokard hücrelerinin repolarizayonunu, yukarıda açıklandığı gibi, İKr akımını azaltarak bozmak suretiyle yüksek dozda EKG'de Q-T intervalini uzatır. Tehlikeli ventrikül taşikardisi yapabilir.

Otonomik ve diğer etkileri: Antihistaminik ilaçların çoğunun parasempatolitik etki yaptığı daha önce belirtilmiştir. Bazıları (tripelenamin ve antazolin gibi) noradrenalin geri-alımını inhibe ederek kokain-benzeri sempatomimetik etki yaparlar ve tiramin-benzeri sempatomimetik ilaçların etkisini inhibe ederler; öte yandan, adrenalin gibi katekolaminlerin etkinliğini artırırlar. Fenotiazin türevleri ise alfa-adrenerjik reseptörleri bloke ederler; ciltte vazodilatasyon ve hipotansiyon yapabilirler.

Siproheptadin ve ketotifen güçlü antihistaminik etkisine ilave olarak bazı serotonin reseptörlerini de bloke eder. İştah artması ve kilo almaya neden olabilir.

İLAÇLAR

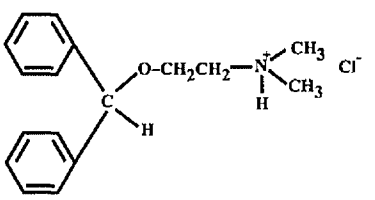
Gereğinden fazla sayıda antihistaminik ilaç sentez edilmiş ve müstahzar olarak çıkartılmıştır. Bunlar arasındaki en önemli farklar antihistaminik etkilerinin ve sedatif etkilerinin güçleri bakımındandır. Etki güçlerinin farklı olması dozlarının miktarca farklı olmasına yol açar. Bu ilaçların çoğu eşdeğer dozlarda verildiklerinde aşağı yukarı eşit antihistaminik etkinlik gösterirler. Birinci ve ikinci kuşaktaki çeşitli antihistaminik ilaçlar, dozları ile birlikte kimyasal gruplarına göre Tablo 86.1'de gösterilmiştir. Görüleceği üzere ikinci kuşak ilaçların pek çoğu piperidin türevi grubuna girer, setirizin ve levosetirizin ise piperazin türevi grubuna giren ikinci kuşak ilaçlardır. Bu tablodaki ilaçlardan dimenhidrinat, tek bir ilaç olmayıp difenhidramin'in 8-kloroteofilin ile yaptığı tuzdur ve sadece taşıt tutması veya vertigoya karşı kullanılır; antihistaminik olarak kullanılmaz.

Antihistaminik ilaçlar ağızdan, intramüsküler, ciltaltı ve acil durumlarda i.v. olarak uygulanırlar. Ayrıca lokal olarak uygulamaya özgü merhem, losyon ve krem şeklinde preparatları vardır, alerji oluşturabilmeleri nedeniyle bu preparatlar tercih edilmezler.

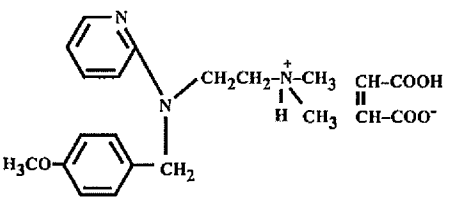
KULLANILIŞ

H_1 reseptör blokörü antihistaminiklerin en önemli kullanılış yeri alerjik hastalıklardır.

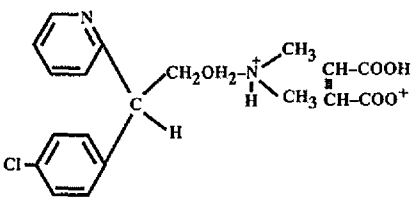
Alerjik hastalıklar: Lokal anafilaksiye bağlı ürtiker ve anjiyoödeme karşı etkilidirler; lokal anafilaksi kritik bir



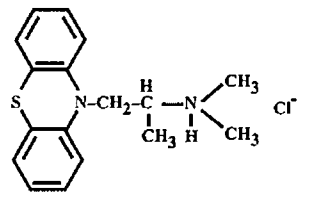
Difenhidramin hidroklorür
(ETANOLAMİN TÜREVİ)



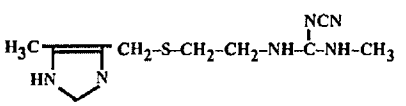
Mepiramin maleat
(ETİLENDİAMİN TÜREVİ)



Klorfeniramin maleat
(ALKİLAMİN TÜREVİ)



Prometazin hidroklorür
(FENOTİAZİN TÜREVİ)



Simetidin

Şekil 86.2 H_1 reseptör blokörü (klasik) antihistaminiklerin çeşitli örneklerinin ve H_2 reseptör blokörü simetidin'in kimyasal yapıları.

bölgede ise (larinks gibi) veya şiddetli ise oral veya injeksiyonla verilen antihistaminikle birlikte s.k. adrenalin injeksiyonu gerekir. Sistemik anafilaksi (anafilaktik şok)'ta ise histaminden ziyade diğer otakoidlerin büyük ölçüde salıverilmeleri nedeniyle antihistaminikler tek başlarına pek etkili değildirler ve ancak adrenalin ve gerekirse kortikosteroid tedavisine ilave olarak yardımcı ilaç şeklinde uygulanabilirler. Bu son durumda parenteral yoldan uygulanırlar.

Saman nezlesine (mevsimsel alerjik rinit'e) karşı fazla etkilidirler. Özellikle hapşırmayı, burun akmasını, burun ve boğazdaki kaşıntı hissini ve alerjik konjonktivite bağlı gözlerdeki kaşıntıyı ve lakrimasyonu giderirler. Burun tıkanıklığına ve konjonktivite karşı etkileri zayıftır. Bunun için ayrıca nazal vazokonstriktör (dekonjestan) ilaçlar (psödoefedrin, efedrin, fenilefrin veya fenilpropanolamin gibi) verilir. Alerjik hastalıklara ve soğuk algınlığına karşı antihistaminik ve vazokonstriktör içeren kombine oral müstahzarlar da yapılmıştır. Mevsimin başında ilk belirtiler ortaya çıktığında hemen tedaviye başlanırsa terapötik etkililikleri daha yüksek olur. Klinik etkililikleri lokal uygulanan kromoglikat veya nedokromil ve ağızdan verilen lökotrien antagonistlerininki (montelukast gibi) kadardır. **Vazomotor rinite** karşı etkileri önemsizdir. **Böcek sokmalarına** karşı etkilidirler. Zehirli balıklar veya meduza ile temas eden yerde ağrıya karşı difenhidramin gibi güçlü lokal anestezik etkisi olan antihistaminikler lokal injekte edilebilirler.

Serum hastalığındaki çeşitli belirtilerden sadece ürtiker ve anjiyoödeme karşı etkilidirler, eklem belirtileri ve ateşe karşı etkisizdirler; hastalığın süresini kısaltmazlar. Histamin salıveren ilaçların yaptığı hipotansiyona karşı adrenalin injeksiyonuna ilave olarak kullanılabilirler. Damar içine uygulanan radyo-opak (kontrast) ilaçların yaptığı alerjik reaksiyona karşı da adrenalin'e ek olarak kullanılabilirler.

Bronşiyal astma krizinde terapötik değerleri yoktur. **Kan transfüzyonu** sırasında görülen ürtiker, kaşıntı ve yüz kızarması (flushing) gibi hafif reaksiyonlara karşı yararlıdırlar; pirojen reaksiyonunu etkilemezler.

Taşıt tutması (hareket hastalığı) ve Meniere hastalığı: İlkine karşı dimenhidrinat, prometazin ve meklizin ile benzerleri en etkili antihistaminiklerdir; fakat bir parasempatolitik ilaç olan skopolamininkine göre etkinlikleri daha zayıf bulunmuştur. Antihistaminikler taşıt tutmasını önlemek amacıyla, taşıta binmeden en az yarım saat önce alınmaya başlanılmalı ve gezi boyunca da verilmelidirler. Hastalık belirtileri ortaya çıktıktan sonra verilirlerse, etkinlikleri ileri derecede düşük olur.

Yukarıda sayılan antihistaminikler ve sinarizin Meniere hastalığı ve diğer vertigo türlerinin tedavisinde yararlı olabilirler.

Anti-emetik olarak kullanılışları: Antihistaminikler vestibüler sistemle ilgili olmayan bulantı ve kusma hallerine karşı genellikle fazla etkili değildirler. Bu durumlarda klorpromazin ve benzeri fenotiazin türevleri kullanılabilir (bkz. 98. Konu). Meklizin, türevleri ve doksilamin süksinat gebelik kusmasına karşı etkili bulunmuşlardır; fakat deney hayvanlarında teratojen etki yaptıklarının saptanması bu ilaçların söylenilen indikasyondaki değerini azaltmıştır. İnsanda teratojen etki yaptıklarına dair bir kanıt yoktur. Bazıları, genel anestezi ve ameliyatlardan sonra gelişen bulantı ve kusmalarda yararlı olabilirler.

Soğuk algınlığı (nezle): Bir virus infeksiyonu olan bu durumda antihistaminikler, dekonjestan ve analjezik ilaç içeren kombine müstahzarlar içinde kullanılırlar. Antihistaminikler, parasempatolitik etkileri ile burun ve solunum yolunun diğer kısımlarının salgısını azaltarak sadece buna bağlı belirtileri (burun akması gibi) ve hapşırmayı azaltırlar.

Premedikasyon ve sedasyon: Difenhidramin, doksilamin, hidroksizin ve prometazin gibi sedatif etkisi fazla olan ilaçlar, genel anestezi ve ameliyattan önce hastayı sakinleştirmek için diğer premedikasyon ilaçları ile birlikte kullanılabilirler. Doksilamin, mepiramin (pirilamin) ve difenhidramin uyku ilacı olarak kullanılabilirler.

Parkinson hastalığı: (bkz. 69. Konu).

YAN TESİRLERİ

Klasik antihistaminiklerin en sık görülen yan tesirleri sedasyondur. SSS depresyonuna bağlı olarak uyuşukluk hali, dikkati toplayamama, zihinsel konsantrasyon yeteneğinde azalma, baş dönmesi, ataksi ve uyuma eğilimi oluştururlar. Difenhidramin gibi etanolamin türevi ilaçları veya fenotiazin türevi ilaçları alan hastaların, taşıt ve kullanılması dikkat isteyen makineleri kullanmamaları tavsiye edilir. Antihistaminik ilaçlar SSS'ni deprese eden alkol ve hipnosedatif ilaçların sedatif etkisini artırırlar. İkinci kuşak antihistaminiklerin sedatif etkisi pek yoktur.

Parasempatolitik etkileri nedeniyle ağız kuruluğu, bulanık görme, taşikardi, idrar retansiyonu, kabızlık ve atropin-benzeri ilaçlara özgü diğer yan tesirleri oluşturabilirler. Aşırı dozda, atropin zehirlenmesinde görülenlere benzeyen psikotoksik belirtiler oluşturabilirler. Nadiren sinirlilik, huzursuzluk ve uykusuzluk gibi eksitasyon belirtilerine neden olabilirler. Serebral kortekste fokal lezyon bulunan epilepsili hastalarda mutad dozlarda konvülsiyona neden olabilirler.

Alerjik dermatite (ürtiker, ekzamatöz, büllöz ve peteşili lezyonlar, sabit cilt döküntüleri gibi) neden olabilirler. Bu yan tesirler özellikle antihistaminiklerin cilt üzerine lokal uygulanmaları halinde görülür; onun için cilde ve göze uzun süre lokal uygulanmaları tavsiye edilmez. Bazı antihistaminiklerin mast hücrelerinden histamin salıverilmesine neden oldukları gösterilmiştir.

Nadir olarak agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni ve hemolitik anemi gibi hematolojik bozukluklara neden olabilirler.

Terfenadin ve astemizol özellikle yüksek dozda EKG'de QT mesafesini uzatırlar; nadir de olsa, yaşamı tehdit eden **ventriküler aritmilere** (torsades de pointes, ventrikül fibrilasyonu ve kardiyak arrest gibi) ve ölüme neden oldukları bildirilmiştir. QT mesafesini uzatmaları myokar-

dın faz 3'teki repolarizasyonundan sorumlu K+ kanallarını inhibe etmelerine bağlıdır. Bunun hücresel mekanizmasına yukarıda değinilmiştir. İskemik kalp hastalıkları, kardiyomegali, doğuştan QT uzaması ve elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi) bu tür aritmilere yatkınlığı artırır. Diğer antihistaminiklerle de (siproheptadin, doksepin, hidroksizin, difenhidramin gibi) seyrek de olsa ventrikül taşikardisi bildirilmiştir. Sözü edilen aritmilerden önce bazı kişilerde bayılma nöbetleri olabilir. Bu yan tesire aşırı doz, ketokonazol, itrakonazol ve eritromisin ve diğer makrolid antibiyotikler ile birlikte alma ve karaciğer hastalığı gibi durumlarda rastlanmıştır. Adıgeçen ilaçlar, terfenadin ve astemizolun hepatik metabolizmasında rol oynayan CYP3A4 enzimini güçlü şekilde inhibe ederler. Greypfrut suyu da bu enzimi hafif inhibe eder; adı geçen ilaçların greypfrut suyu ile birlikte alınmaması gerekir. Astemizol, belirtilen etkileşmelere bağlı ciddi riski nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Terfenadinin ise sözkonusu riski nedeniyle Türkiye dışında bir çok ülkede kullanılışı kısıtlanmıştır. Terfenadin'in yerini bir metaboliti olan ve sözkonusu sakıncası olmayan **feksofenadin** almaktadır.

Süte geçtiklerinden sütü emen bebeklerde uyuşukluk, irritabilite ve apati ve bazan solunum depresyonu oluşturabilirler. Meklizin ve siklizin gibi ilaçların ve doksilamin + disiklomin + piridoksin içeren bir müstahzar olan Debendox'un gebeliğin ilk aylarında alınmasının teratojenik etki oluşturduğu ABD ve İngiltere'de ileri sürülmüşse de kontrollu incelemeler bunun doğru olmadığını göstermiştir. Ancak zayıf da olsa meklizin ile konjenital göz defektleri arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir. Antihistaminiklerin gebeliğin ilk 3 ayında kullanılmaması tavsiye edilir.

Antihistaminiklerin bağımlılık yapma potansiyelleri: İlacı kendi-verme (selfadministration) deneylerinde (bkz. 65. Konu) amfetamin veya kokaine "bağımlılık" kazanmış maymunların bunlar yerine aldıkları tripelenamin, klorfeniramin, difenhidramin ve pirilamin ile "bağımlılık"larını sürdürebildikleri gösterilmiştir. Ancak adı geçenler dışında, denenen antihastaminiklerin çoğu böyle bir özellik göstermemişlerdir. Ayırt etme (discrimination) deneylerinde amfetamine alıştırılmış maymunların tripelenamini (fakat diğer antihistaminikleri değil), amfetaminden ayırt edemedikleri bulunmuştur. İlginç olarak bu son antihistaminik, bir opioid ilaç olan pentazosin ile kombine edilerek insanlar tarafından kötüye kullanılmaktadır. Ayrıca maymunlarda tripelenaminle kendi-verme davranışı oluşturulabilir. Ancak insanlarda herhangi bir antihistaminik ilacın tek başına, keyif verici (pozitif pekiştirici) etkisi nedeniyle kötüye kullanılması olağan değildir. Antihistaminiklerin insanda sedatif ve anksiyolitik etki yapabilmelerine rağmen, barbitüratlara, benzodiazepinlere ve morfine alıştırılmış deney hayvanlarında bu ilaçların yerini tutamadıkları ve "onlarmış gibi duyumsanmadıkları" gösterilmiştir.

Akut zehirlenme: Antihistaminik ilaçlar sık kullanıldıklarından bunlarla akut zehirlenme, göreli olarak fazla olur. Çocuklarda zehirlenme halinde psikoz ve SSS stimülasyonu belirtileri ön plandadır; tablo atropin zehirlenmesinde görülene benzer (bkz. 72. Konu). Erişkinlerde uyuklama hali, konfüzyon ve deliryum gelişir ve komaya kadar ilerleyebilir. Komadan önce motor eksitasyon belirtileri ve daha sonra konvülsiyonlar meydana gelebilir. Solunum depresyonu fazla olmaz. Kalpte iletim bozuklukları ve diğer aritmiler ortaya çıkabilir. Nadiren kardiyojenik şok oluşabilir.

Tedavi tamamiyle semptomatiktir. Antihistaminikler karaciğerde genellikle tamamen metabolize edildiklerinden, zorlu diürez veya hemodiyalizin bu ilaçlarla zehirlenmenin tedavisinde yeri yoktur.

2. Histamin H_2 Reseptör Blokörleri

Histamininin H_2 reseptörlerini, histaminle yarışmaya girmek suretiyle bloke ederler; başka bir deyişle histaminin H_2 reseptörleri üzerinden oluşan etkilerini azaltırlar veya ortadan kaldırırlar.

Yapıca histamine benzerler, imidazol grubuna bağlı göreli uzun bir yan zincir içerirler. Bu yan zincirdeki kimyasal grup veya imidazol halkası değiştirilerek çeşitli blokörler sentezlenmiştir (bkz.10.baskı, s.1410). 1972 yılında ilk bulunan H_2 reseptör blokörü olan burimamid ve daha sonra bulunan metiamid yan zincirinde tiyoüre grubu içerir. Bu yapı özelliğinden dolayı kemik iliğinde depresyon yapmaları ve ayrıca, burimamidin mide-barsak kanalından iyi absorbe olmaması nedeniyle, bu iki ilaç terkedilmiştir. Daha sonra sentez edilen ve ilaç olarak **tıp uygulamasına giren ilk H_2 reseptör blokörü olan simetidin** tiyoüre grubu içermez; yan zincirinde onun yerine syanoguanidin grubu içerir. Simetidin bir çok ilaçla istenmeyen farmakokinetik etkileşme göstermesi nedeniyle artık pek kullanılmamaktadır. Türkiye'de müstahzarı bulunmamaktadır. Simetidin'den sonra bulunan ranitidin, famotidin ve nizatidin günümüzde kullanılmakta olan histamin H_2 reseptör blokörleridir.

Özgül Farmakolojik Etkileri

H_2 reseptör blokörlerinin klinik bakımdan en önemli etkileri, **histaminin midedeki asid salgılatıcı etkisini güçlü bir şekilde bloke etmeleridir.** Histaminin bu etkisi klasik antihistaminiklere dirençlidir. Histaminin tükrük ve diğer dış salgı bezleri üzerindeki salgılatıcı etkisi üzerinde H_1 blokörlerinin aksine, pek etkili değildirler. Onun deney hayvanları veya in vitro preparatlarda belirginleşen kalpteki pozitif kronotrop etkisini, diğer bazı kardiyak etkilerini ve sıçan uterusu üzerindeki gevşetici etkisini de antagonize ederler.

Sadece dışardan verilen histaminin yaptığı asid salgılanmasını değil gastrin, yemek, vagus stimülasyonu, kafein, insülin injeksiyonu ve psişik refleks gibi bütün etkenlerin yaptığı asid salgılanmasını inhibe ederler. Bu gözlem, vagus stimülasyonu ve gastrin gibi çeşitli etkenlerin, midenin asid salgılayan paryetal hücrelerini uyarmaları sırasında, mukozanın histaminositlerinden endojen histamin salıverilmesini artırdıkları görüşünü doğrular (bkz. Şekil

95.1). Salgının hem hacmini ve hem de asid konsantrasyonunu azaltırlar. Midenin mukus salgılamasını genellikle etkilemezler. H_2 reseptör blokörlerine ek olarak, atropin verilmesi, onların asid salgısı üzerindeki inhibitör etkisini artırır. Parasempatolitik ilaçlara oranla, H_2 reseptör blokörleri çok daha güçlü **antisekretuvar ilaçlar**dır. Paryetal hücreler tarafından salgılanan intrinsik faktör miktarını da azaltırlar; fakat bu faktörün günlük B_{12} vitamini alımının absorpsiyonu için gereken sınırın çok üstündeki miktarlarda salgılanması ve H_2 reseptör blokörü ilaçların tedavide kısıtlı bir süre kullanılması gibi nedenlerle, bu ilaçların B_{12} vitamini eksikliği yapması, normal kimselerde sözkonusu değildir. Simetidin, ranitidin ve diğer blokörler mide motilitesini ve mide boşalmasını etkilemezler.

Klinik bakımdan önemli olan bir özel nokta, sadece stimüle edilmiş asid salgılanmasını değil, bazal (istirahatteki) salgılanmayı ve uykudaki (noktürnal) salgılanmayı da inhibe etmeleridir. İnsanda pepsin salgılanmasını da inhibe ederler.

Paryetal hücrelerde H_2 reseptörlerinin histamin ve benzeri maddelerle aktivasyonu adenilil siklaz enzimini stimüle eder ve hücre içinde sAMP düzeyini artırır. Histaminin yaptığı hidrojen iyonu (asid) salgısındaki artma ile sAMP düzeyindeki artma arasında yakın bir paralellik bulunduğu ve sAMP'nin, histaminin asid salgılanmasında yaptığı artmaya aracılık ettiği bulunmuştur. Histamin H_2 reseptör blokörleri, histaminin adenilil siklaz üzerindeki etkisini inhibe ederler ve paryetal hücrelerde sAMP düzeyini düşürürler.

Ranitidin

Histamin ve simetidin molekülünde bulunan imidazol halkası yerine furan halkası içerir. H_2 reseptörler üzerinde histamin'in etkisini doza-bağımlı bir şekilde bloke eder; H_1 reseptörlere dokunmaz. Mide asid salgısı üzerindeki inhibitör etkisinin niteliği simetidininkine benzer; ancak kitlesi itibariyle ondan 5-10 kez daha güçlüdür; bundan dolayı dozu simetidin'inkine göre daha azdır.

Ranitidin, simetidin gibi mide-barsak kanalından yaklaşık % 50 oranında absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2-2.5 saat kadardır; mide salgısı üzerindeki inhibitör etkisi simetindin'inkine göre daha uzun sürelidir. Bir tek dozun etkisi 12 saat kadar sürer ve günde iki kez uygulanır. Böbreklerde büyük kısmı değişmeden ve önemli ölçüde tübüler salgılanma suretiyle itrah edilir; bu nedenle böbrek yetmezliği durumunda dozu ayarlanmalıdır.

Ranitidin'in, simetidin'e göre **üstünlük oluşturan özellikleri** şunlardır. (i) Antiandrojenik etkinliği belirgin değildir. (ii) Karaciğer mikrozomal enzimlerini hafif inhibe eder ve diğer ilaçlarla daha zayıf etkileşir. (iii) Serum kreatinin düzeyini pek yükseltmez. (iv) Mental konfüzyon ve SSS ile ilgili diğer etkileri nadiren oluşturur.

Bazı incelemelerde ranitidin'in peptik ülserli olgularda asid salgılanmasını simetidin'e göre daha yüksek bir oranda azalttığı ve diğer bazı incelemelerde simetidin'e cevap vermeyen olguların ranitidin ile tedavi edilebildiği bulunmuştur.

Ranitidin, mide ve duodenum ülserlerinde 4-6 hafta süre ile ağızdan günde 2 kez 150 mg dozunda kullanılır; Zollinger-Ellison sendromunda günde 3 kez 150-300 mg dozunda verilir. Acil durumlarda 50 mg dozunda i.v. injeksiyon veya infüzyon (saatte 25 mg hızında) suretiyle uygulanabilir; bu uygulama 6-8 saatte bir tekrarlanabilir. İntramüsküler injeksiyonla da verilebilir.

Ranitidin, diyare ve diğer gastrointestinal bozukluklar, başağrısı, ciltte döküntüler,sersemlik ve yorgunluk yapabilir. Nadiren bradikardi, AV blok, konfüzyon, depresyon ve özellikle yaşlılarda halüsinasyon yapabilir. Lökopeni ve trombositopeni yapabilir. Sitokrom P450 enzimlerine karşı affinitesi çok daha düşük olduğundan, simetidin'in enzim inbibitörü olarak yaptığı etkileşmelere neden olma potansiyeli daha düşüktür. Karaciğer kan akımını azalttığı için karaciğerde akıma-bağımlı bir şekilde inaktive edilen propranolol ve lidokain'in inaktivasyonlarını yavaşlatır; etkinliklerini artırabilir.

Famotidin

Histamin ve simetidin molekülünde bulunan imidazol halkası yerine, tiazol halkası içerir. Gravimetrik etki gücü, ranitidin'e göre yaklaşık 8 kez fazladır.

Mide-.barsak kanalından %40-45 oranında absorbe edilir. Biyoyararlanımı besin tarafından hafif artırılır ve antasid ilaçlarla hafif azaltılır; bu olayların pratik bir önemi yoktur. Kısmen, sulfoksidt türevine dönüştürülmek suretiyle karaciğerde inaktive edilir ve önemli ölçüde değişmeden böbreklerden itrah edilir. Ağır böbrek yetmezliği durumu hariç böbrek hastalarında dozunun ayarlanması gerekmez. Eliminasyon yarılanma ömrü ranitidin'inkinden biraz uzundur (2.5-3.5 saat).

Famotidin, ranitidin için belirtilen üstünlükleri gösterir. **Etki süresi**nin ona göre daha uzun olması diğer bir üstünlük nedenidir. Peptik ülserde sağladığı, endoskopi ile doğrulanan nedbeleşme oranı; ranitidin ile olana yaklaşık olarak eşit bulunmuştur (4 haftalık tedavi ile olguların yaklaşık % 70'inde nedbeleşme olmuştur).

Duodenum ülseri tedavisinde 4 hafta süre ile günde bir kez gece yatarken ağızdan 40 mg verilir; duruma göre bu doz günde 2 kez 20 mg şeklinde verilebilir. Genellikle 4 haftada nedbeleşme olur; gerektiğinde toplam tedavi süresi 6 haftaya çıkarılabilir. Sonra günde 20 mg olan ve gece yatarken alman idame dozunda verilir. Zollinger Ellison sendromu ve multipl endokrin adenoma gibi aşırı gastrik hipersekresyon hallerinin tedavisinde ağızdan 6 saatte bir 20 mg verilir; gerektiğinde bir kezlik doz 160 mg'a kadar çıkartılabilir. Famotidin'in parenteral uygulamaya özgü şekli de vardır.

Famotidin'in en sık görülen yan tesirleri başağrısı (yaklaşık % 5 oranında gözlenmiştir), başdönmesi, konstipasyon ve bazen de diyaredir. Diğer ilaçlarla belirgin bir etkileşme göstermez.

Nizatidin

Famotidin gibi **uzun etki süreli bir H_2** reseptör blokörüdür. Vücutta pek metabolize edilmez; büyük kısmı değişmeden, böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tübüler salgılanma suretiyle atılır. Duodenum ülserlerinin tedavisi için günde bir kez gece yatarken 300 mg dozunda ağızdan verilir. Nedbeleşme genellikle 4 haftalık uygulama ile sağlanır; gerekirse başlangıç tedavisi 8 haftaya kadar uzatılabilir. Sonra nüksü önlemek için günde 150 mg dozu ile idame tedavisi yapılır. Selim mide ülserine karşı da aynı dozlarda kullanılır. Simetidin'den farklı olarak, mental konfüzyon yapmaz ve antiandrojenik etkisi yoktur. Karaciğer sitokrom P450 enzimlerine dokunmadığı için simetidin'in etkileştiği ilaçlarla etkileşme göstermez. **Böbrek yetmezliği olanlarda** dozu, kreatinin klerensindeki düşme ile orantılı bir şekilde azaltılır. Kreatinin klerensi 50 ml/dak'dan düşükse azaltma %50 oranında yapılır; 20 ml/dak'ın altına inmişse bu azaltılmış doz gün aşırı verilir; bu, dozun %75 oranında azaltılması demektir. En sık görülen yan tesirleri terleme ve ürtikerdir; ilki olguların yaklaşık % 1'inde ortaya çıkar. Karaciğer parenkima hücrelerinin zedelenmesi sonucu serum transaminazlarının düzeyini yükseltebilir; trombositopeni yapabilir. Nadiren hiperürisemi yapabilir.

KULLANILIŞ

Histamin H_2 reseptör blokörü ilaçların klinikte kullanılışları ile ilgili ana etkisi midenin hidroklorik asid salgısını güçlü şekilde azaltmalarıdır. Bu terapötik etkileri nedeniyle aşağıdaki indikasyonlarda kullanılırlar. Çeşitli ülkelerin istatistiklerine göre 1970'ler ve 1980'lerde en fazla tüketilen ilaçlar arasındadırlar; oldukça fazla sayıda müstahzarları vardır.

Ancak asid salgılanmasını daha güçlü inhibe eden proton pompa inhibitörlerinin çıkmasıyla kullanım hacimleri azalmıştır.

Duodenum ülseri: H_2 reseptör blokörleri duodenum ülserinin ilaçla tedavisinde, **proton pompası ilaçlar gibi,** halen en etkin ilaçlardır. Ülser ağrısını tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra ortadan kaldırırlar; birkaç hafta içinde, endoskopi ile doğrulanan nedbeleşmeye neden olabilirler. 4-6 haftalık standart kür süresinin uzatılması ilacı kestikten sonra ortaya çıkacak nüksün oranını daha da düşürmez. Bu nedenle başlangıçta 4-6 haftalık bir kür yapılır ve sonra daha küçük dozdaki ilaçla idame uygulamasına geçilir. Nüksü önlemek için ilaç tedavisinden sonra selektif vagotomi yapılabilir. Duodenum ülserinin ilaçla tedavisinde en başta gelen sorun sadece akut ülseri nedbeleştirmek değil, özellikle nedbeleşmiş dokuyu sürdürmek ve böylece **nüksü önlemektir.** Tedaviden sonra nüksü önlemek için idame tedavisine geçilir. Ayrıca başlangıçtaki tedavi sırasında veya onun hemen ardından **14 günlük üçlü antibakteriyel tedavi** ile **Helicobacter pylori eradikasyonu** yapılması, özellikle duodenum ülseri olgularında nüks oranını önemli ölçüde azaltır (bkz. 95. Konu).

Zollinger-Ellison sendromu ve diğer aşırı-salgılanma durumları: Zollinger-Ellison sendromu (gastrinoma)'da ve bazı mültipl endokrin neoplazilerde tümör dokusundan fazla miktarda gastrin salıverilmesi ve **sistemik mastositoziste** veya **bazofil lösemide** mast hücrelerinden veya bazofil lökositlerden fazla miktarda histamin salıverilmesi nedeniyle midede hidroklorik asid salgılanması aşırı derecededir. H_2 reseptör blokörleri bu hastalıklarda asid salgısını azaltarak asidin yaptığı ülser ve diğer belirtileri palyatif olarak düzeltebilirler; fakat tümörün gelişmesini etkilemezler. Bu indikasyonlarda artırılmış dozlarda kullanılmaları (örneğin ranitidin'in günde 3 kez 150 mg ile başlanarak günde toplam 6 g'a kadar bölünmüş dozlar halinde kullanılması) gerekebilir. Uygun olan Zollinger-Ellison sendromu olgularında cerrahi girişimle tümör dokusunun çıkarılması radikal tedaviye olanak verebilir. Mastositoziste H_2 reseptör blokörü ilaçla birlikte klasik antihistaminikler de kullanılır. Buna karşın hastalığın kaşınma, ciltte döküntü ve diyare gibi belirtileri düzeltilemeyebilir.

Mide ülseri: Mide ülseri; mide ile ilgili veya mide-dışı çeşitli patolojik bozukluklara bağlı homojen-olmayan bir sendromdur. Günde 2 kez 150 mg veya gece yatarken 300 mg tek doz ranitidin veya eşdeğer günlük dozda verilen diğer ilaçları uygulamak suretiyle yapılan 4-6 haftalık bir tedavinin, mide ülseri olgularının çoğunda endoskopi ile doğrulanan nedbeleşme yaptığı çeşitli incelemelerde bulunmuştur. Fakat bu indikasyonda H_2 reseptör blokörü ile tedavinin, yalnız antasid ilaçlarla veya plasebo ile yapılan tedaviye göre üstünlüğü, duodenum ülseri olgularında olduğu kadar fazla değildir. Mide ülserinde de tedaviden sonra nüks önemli sorun oluşturur.

Analjezik gastroenteropatisi: Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla yapılan uzun süreli romatizmal hastalık tedavisinde mide ve duodenum ülserine ve mide-barsak kanamasına karşı profilaksi için kullanılabilirler; örneğin ranitidin bu amaçla günde 2 kez 150 mg veya yatarken 300 mg tek doz 12 hafta verilebilir. Ülser oluşmuşsa daha çabuk nedbeleşme yapan proton pompası inhibitörleri tercih edilir.

Asid-aspirasyon sendromu (Mendelson sendromu): Genel anestezi veya cerrahi girişimler sırasında mide içeriğinin aspirasyonu, ciddi akciğer yıkımına (aspirasyon pnömonisine) ve ölüme neden olur. Doğum kliniklerinde anestezi altında yapılan, sezaryenle doğumda ve bazı vajinal zor doğum olgularında maternel mortalitenin önemli nedenlerinden birini oluşturur. Genelde acil ameliyatlarda tok karna genel anestezi uygulama zorunda kalınması nedeniyle de sorun oluşturur. Etiyolojisindeki kritik faktörler, mide içeriğinin pH'sinin 2.0'nın altında olması ve fazla hacimde aspire edilmesidir. H_2 reseptör blokörleri, mide içeriğinin pH'sini yükselterek bu sendromun oluşmasını önleyebilir. Bu amaçla simetidin anesteziye başlamadan 40 dakika önce 400 mg dozunda yavaş i.v. injeksiyonla verilir. H_2 blokörleri ile birlikte ağızdan antasid (tercihen sodyum sitrat) verilebilir. Elektif sezaryen ameliyatlarından önceki gece ağızdan 400 mg ve ertesi gün ameli-

yattan 1-3 saat önce i.m. 400 mg simetidin veya eşdeğer dozda diğer ilaçlar uygulanabilir. Uterus kontraksiyonunu veya fötal kalp atışını bozmazlar.

Mide içeriğinin aspirasyonu ilaca gerek kalmadan, krikoid üzerine basma, endotrakeal intubasyon ve hastayı baş gövdeye göre aşağı gelecek şekilde yatırma gibi fiziksel önlemlerle önlenebilir. İlaç uygulanmasına hiatus hernisi olan veya endotrakeal intubasyon yapılması zorluk arzeden olgularda başvurulmalıdır. Aynı amaçla antasid ilaçlar da kullanılabilirler.

Gastroözofageal refluks hastalığı (refluks özofajiti): Yemekten genellikle bir saat sonra gelen pirozis (retrosternal ve subksifoid bölgede yanma duyumsama), refluks'a uğrayan asid mide içeriğinin ağıza gelmesi (regürjitasyon) ve ileri dönemde özofajit ve özofagus daralması ile bunlara bağlı disfajinin eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Gerçekte arada sırada gastroözofageal refluks ve ona bağlı pirozis ve regürjitasyon, özellikle fazla yemek yenildiğinde ve şişman kimselerde daha sık olmak üzere, normal durumda da olur. Alkol, yağlı, ekşili veya baharatlı yiyecekler, yemekten sonra yatma ya da uyku saatine yakın yemek yenilmesi, kahve, antikolinerjik veya projesteronbenzeri ilaç alınması ve kanda projesteron düzeyinin yükseldiği gebelik durumu refluksun sıklaşmasına yol açar. Hastaların, refluksu kolaylaştıran bu durumlardan mümkün olduğunca kaçınmaları tavsiye edilir.

H_2 blokörleri, özofagusun sürekli olarak mide içeriğine maruz kalması sonucu **erozif özofajit** gelişmiş olan refluks olgularının tedavisi için kullanılır. Başlangıçta 6-8 hafta süre ile peptik ülser tedavisindeki dozlamda verilirler. Sonra nüksü önlemek için azaltılmış dozda gece yatarken günde bir kez veya biri yatarken olmak üzere günde 2 kez (gece yatarken 150 mg ranitidin veya günde 2 kez 20-40 mg famotidin gibi) verilirler. Bunlara yeterli yanıt vermeyen olgularda proton pompası inhibitörleri (bkz. 95. Konu) veya günde 4 kez (yemeklerden 15-30 dakika önce ve yatarken) 10 mg metoklopramid verilebilir (bkz. 98. Konu). Metoklopramid midenin asid salgılamasını inhibe etmez; özofagus alt sfinkterinin tonusunu artırarak refluksu önler. Metoklopramid ayrıca midenin boşalmasını hızlandırır ve boşalma süresini kısaltır.

Stres ülseri ve kanama: Özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülen bu durum ağır travma, sepsis ve şok gibi klinik durumlarda, ağır strese bağlı olarak meydana gelen ve gastrointestinal kanamaya yol açan bir **akut erozyonlu gastrit ve mide ülseri** halidir. Antiinflamatuvar analjezik ilaçlara, glukokortikoidlere ve alkole bağlı olarak da oluşabilir. Büyük cerrahi girişimlerden sonra ve yanıklarda veya ağır karaciğer hastalıkları ve kronik böbrek yetmezliğinin terminal dönemi sırasında da ortaya çıkabilir. Sözü edilen hastalık hallerinde parenteral H_2 reseptör blokörü uygulanmasının akut erozyonlu gastrit, ülser ve kanama oluşmasını önleme bakımından önemi kısıtlıdır. Bunun için mide kateteri ile 1-2 saatte bir antasid ilaç süspansiyonu uygulanması yeterli bir koruma sağlayabilir. Bu indikasyonda ranitidin başlangıçta i.v. injeksiyonla , sonra saatte 125-150 mikrogram/kg sürekli i.v. infüzyonla verilir, hasta ağızdan ilaç alabilecek duruma gelince ağızdan günde 2 kez 150 mg verilir. Kanamanın durmasını çabuklaştırmak için parenteral olarak uygulanan H_2 reseptör blokörü yararlı olur.

Karsinoid sendrom: Mide-barsak kanalı ve diğer yerlerdeki enterokromafin hücre tümörünün neden olduğu bu nadir sendromda tümör dokusundan serotonin ve diğer otakoidlerin salgılanmasına bağlı nöbetlerin şiddetini azaltabilirler ve süresini kısaltabilirler. Özellikle flushing'e karşı etkilidirler. Bir H_1 blokörü ile birlikte kullanılırlar.

Diğer kullanılış yerleri: Kronik pankreatit olgularında eksik olan pankreas enzimlerini yerine koymak amacıyla ağızdan verilen enzimlerin, mide-barsak kanalında hidroklorik asid tarafından parçalanmasını önlemek için, enzim müstahzarları ile birlikte bir H_2 reseptör blokörü ilaç verilebilir. Akut pankreatit tedavisinde yararlı bulunmamışlardır.

III. Mast Hücresi Stabilizatörleri

Sodyum kromoglikat, ketotifen ve nedokromil

Bu ilaçlar mast hücrelerinin membranını stabilize ederek histamin ve diğer otakoidlerin salıverilmesini inhibe ederler. Histamin reseptörleri üzerinde belirgin bir bloke edici etkinlikleri yoktur. Bronşiyal astma ve diğer alerjik hastalıklarda kullanılışlarına 52. Konuda değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. HİSTAMİN VE ANALOGLARI

1. **Histamin dihidroklorür veya fosfat müstahzarları:**
   - Müstahzarları bulunmaz. Ml'de 0.1 mg veya 0.5 mg baz eşdeğeri histamin içeren ampul veya viyal halinde hastane eczanelerinde majistral reçete ile yaptırılabilir.
2. **Betahistin hidroklorür müstahzarları:**
   - Betaserc Tablet (Abbott): 8 mg ve 16 mg betahistin hidroklorür, herikisi de 30 Tablet/kutu; 24 mg betahistin hidroklorür, 30 ve 100 Tablet/kutu
   - Vasoserc Tablet (Abdi İbrahim): 8 mg betahistin hidroklorür, 30 tablet/kutu
   - Vasoserc Fort Tablet (Abdi İbrahim): 16 mg betahistin hidroklorür, 30 tablet/kutu
   - Vasoserc BID tablet (Abdi İbrahim): 24 mg betahistin hidroklorür, 30 tablet/kutu.
   - Betateva Tablet (Med-İlaç): 8 mg betahistin hidroklorür, 30 Tablet/kutu.

II. HİSTAMİN H1-RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (KLASİK ANTİHİSTAMİNİKLER)

A. **ETANOLAMİN TÜREVLERİ**

1. **Difenhidramin hidroklorür müstahzarları:**
   - Allenik Ampul (Galen): 20 mg difenhidramin hidroklorür /2 ml, 2mlx100 Ampul/kutu.
   - Allerjin Şurup (Günsa Güney): 10 mg difenhidramin hidroklorür /4 ml,100 ml şişe/kutu..
2. **Dimenhidrinat müstahzarları:**
   - Anti-Em Tablet (Adeka): 50 mg dimenhidrinat, 20 tablet/kutu.
   - Dramamine Tablet (Ali Raif): 50 mg dimenhidrinat, 12 Tablet/kutu
   - Dramamine Ampul (Ali Raif): 50 mg dimenhidrinat /1 ml, 5 Ampul/kutu.

3. **Klorfenoksamin hidroklorür müstahzarları:**
   - Systral Ampul (İ.E.Ulagay): 10 mg klorfenoksamin hidroklorür /1 ml, 6 Ampul/kutu
   - Systral Jel (İ.E.Ulagay): % 1.5 klorfenoksamin hidroklorür, 20 g tüp/kutu
   - Systral Krem (İ.E.Ulagay): % 1.5 klorfenoksamin hidroklorür, 20 g tüp/kutu
4. **Doksilamin süksinat müstahzarları:**
   - Unisom Tablet (Johnson and Johnson): 25 mg doksilamin süksinat, 20 Tablet/kutu
   - Vicks MediNait Şurup (Eczacıbaşı): 120 ml şişe/ kutu

B. ETİLENDİAMİN TÜREVLERİ

1. **Antazolin fosfat ve hidroklorür müstahzarları:**
   - Sulfarhin Burun Pomadı (Santa Farma): 30 mg Antazolin hidroklorür, 100 mg Efedrin HCl, 3 mg Nafazolin HCl, 100 mg Kloreton, 100 mg mentol ve 100 mg ökaliptol, 12 g tüp/kutu.

C. ALKİLAMİN TÜREVLERİ

1. **Feniramin hidrojen maleat müstahzarları:**
   - Avil Tablet (Sandoz): 22.7 mg feniramin, 20 Tablet/kutu
   - Avil Ampul (Sandoz): 45.5 mg feniramin /2 ml, 2mlx5 ampul/kutu
   - Avil Şurup (Sandoz): 15 mg feniramin /5 ml'lik şurup, 100 ml/şişe
   - Avil Merhem (Sandoz): % 1.25 feniramin, 25 g tüp/kutu
   - Antibeksin Şurup (Yavuz İlaç): 5 ml'de 15 mg feniramin maleat, efedrin HCl, 65 mg sodyum sitrat ve 175 mg tiokol, 100 ml şişe/kutu.
2. **Dimetinden maleat müstahzarları:**
   - Fenistil Jel (Novartis): % 0.1 dimetinden maleat, 30 g tüp/kutu.
3. **Klemastin fumarat müstahzarları:**
   - Tavegyl Tablet (Novartis): 1 mg klemastin fumarat, 20 Tablet/kutu
   - Tavegyl Şurup (Novartis): 0.5 mg klemastin fumarat /5 ml, 100 ml şişe/kutu.

D. PİPERAZİN TÜREVLERİ

1. **Buklizin dihidroklorür müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
2. **Hidroksizin hidroklorür müstahzarları:**
   - Atarax Film Tablet (UCB Pharma): 25 mg hidroksizin HCl, 30 Tablet/kutu
   - Atarax Şurup (UCB Pharma): 10 mg hidroksizin HCl /5 ml,150 ml/şişe.
   - Validol Damla (Hakay): 50 mg hidroksizin HCl /1 ml, 10 ml ve 20ml şişe/kutu.
3. **Meklizin (Meklozin) hidroklorür müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
4. **Sinarizin müstahzarları:**
   - Sefal Tablet (Nobel): 25 mg sinarizin, 50 tablet/kutu
   - Sefal Fort Tablet (Nobel): 75 mg sinarizin, 20 Tablet/kutu.

E. PİPERİDİN VE FENOTİAZİN TÜREVLERİ VE DİĞERLERİ

1. **Akrivastin müstahzarları:**
   - Semprex Kapsül (Glaxosmithkline): 8 mg akrivastin, 30 kapsül/kutu
   - Duact Kapsül (GlaxoSmithKline): 8 mg akrivastin ve 60 mg psödoefedrin HCl, 30 kapsül/kutu.
2. **Setirizin dihidroklorür müstahzarları:**
   - Zyrtec Film tablet (UCB Pharma): 10 mg setirizin HCl, 20 tablet/kutu
   - Zyrtec Oral damla, (UCB Pharma): 10 mg setirizin HCl /ml, 20ml şişe/kutu
   - Zyrtec Şurup (UCB Pharma): 5mg setirizin HCl /5ml, 200ml şişe/kutu
   - Allerset Film tablet (Santa Farma): 10 mg setirizin HCl, 10 ve 20 tablet/kutu
   - Allerset Oral damla (Santa Farma): 10 mg setirizin HCl /ml, 20ml şişe/kutu
   - Allerset Şurup (Santa Farma): 5mg setirizin HCl /5ml, 200ml şişe/kutu
   - Hitrizin Film tablet(Deva): 10 mg setirizin HCl, 10 ve 20 tablet/kutu
   - Hitrizin Oral damla (Deva): 10 mg setirizin HCl /ml, 20ml şişe/kutu
   - Hitrizin Şurup (Deva): 5mg setirizin HCl /5ml, 150ml şişe/kutu
3. **Terfenadin hidroklorür müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
4. **Feksofenadin müstahzarları:**
   - Telfast Film tablet (Sanofi Aventis): 120 mg ve 180 mg feksofenadin HCl, her biri 20 tablet/kutu
   - Feksofen Film tablet (Sanovel): 120 mg ve 180 mg feksofenadin HCl, her biri 20 tablet/kutu
   - Fexavil Film tablet (Sandoz): 120 mg ve 180 mg feksofenadin HCl, her biri 20 tablet/kutu
   - Vivafeks Film tablet (Actavis): 120 mg ve 180 mg feksofenadin HCl, her biri 20 tablet/kutu
5. **Loratadin müstahzarları:**
   - Claritin Tablet (Sanofi Aventis): 10 mg loratadin, 20 tablet/kutu
   - Claritin Şurup (Sanofi Aventis): 5mg/5ml, 200ml şişe/kutu
   - Alarin Tablet (Biofarma): 10 mg loratadin, 20 tablet/kutu
   - Alarin Şurup (Biofarma): 5mg loratadin /5ml, 100ml şişe/kutu
   - Loritine Tablet (Sandoz): 10 mg loratadin, 20 tablet/kutu
   - Loritine Şurup (Sandoz): 5mg loratadin /5ml, 100ml şişe/kutu
6. **Mebhidrolin müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
7. **Siproheptadin hidroklorür müstahzarları:**
   - Prakten Şurup (Sandoz): 2 mg siproheptadin HCl/5 ml, 240 ml şişe/kutu .
   - Sipraktin Şurup (İ.E.Ulagay): 2 mg siproheptadin HCl/5 ml, 240 ml şişe/kutu

8. **Azelastin müstahzarları:**
   - Allergodil Nazal Sprey (Meda Pharma): 0.14 mg azelastin HCl/püskürtme, 10 ml şişe/kutu
   - Allergodil Steril Göz Damlası (Meda Pharma): %0.05 azelastin, 6 ml şişe/kutu

III. HİSTAMİN H2-RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

1. **Simetidin müstahzarları:**

Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

2. **Ranitidin müstahzarları:**
   - Ranitap Film tablet (Deva): 150 mg ranitidin, 60 tablet/kutu; 300 mg ranitidin, 30 tablet/kutu
   - Ranitap Ampul (i.m., i.v) (Deva): 50 mg ranitidin/2ml, 2mlx5 ampul/kutu; 50mg ranitidin/5ml, 5mlx5 ampul/kutu
   - Ranitin Film tablet (Biofarma): 150 mg ranitidin, 60 tablet/kutu
   - Zandid Film tablet (Koçak): 150 mg ranitidin, 30 ve 60 tablet/kutu
   - Zantac Efervesan tablet (Glaxosmithkline): 150 mg ranitidin, 14 tablet/kutu
   - Zantac Şurup (Glaxosmithkline): 150 mg ranitidin/10 ml, 150 ml şişe/kutu
3. **Famotidin müstahzarları:**
   - Nevofam Tablet (Mustafa Nevzat): 20 mg famotidin, 60 tablet/kutu; 40 mg famotidin, 30 tablet kutu
   - Nevofam Ampul (i.m, i.v) (Mustafa Nevzat): 20mg famotidin/5ml, 5mlx2 ampul/kutu

- Famodin Film tablet (Sandoz): 20 mg famotidin, 60 tablet/kutu; 40 mg famotidin, 30 tablet/kutu
- Famoser Film tablet (Biofarma): 20 mg famotidin, 60 tablet/kutu; 40 mg famotidin, 30 tablet/kutu
- Duovel Film tablet (Sanovel): 20 mg famotidin, 60 tablet/kutu; 40 mg famotidin, 30 tablet/kutu

4. **Nizatidin müstahzarları:**
   - Axid Kapsül (Fako): 150 mg nizatidin, 28 kapsül/kutu; 300 mg nizatidin, 14 kapsül/kutu
   - Axid Ampul (i.v.) (Fako), 100 mg nizatidin/4ml, 4mlx5 ampul/kutu

IV. MAST HÜCRESİ STABİLİZATÖRLERİ

1. **Sodyum kromoglikat (kromolin) müstahzarları:**
   - Bak. 52. Konunu sonu.
2. **Ketotifen hidrojen fumarat müstahzarları:**
   - Bak. 52. Konunun sonu.

87. Konu

SEROTONİN, AGONİSTLERİ VE ANTAGONİSTLERİ

Meral Tuncer

I. Serotonin • Farmakolojik Etkileri • Serotonin reseptörleri • Fizyolojik Önemi • Patolojik Durumlardaki Önemi • II. Terapötik Amaçla Kullanılan Serotonin Agonistleri ve Antagonistleri • 1. Sumatriptan süksinat ve diğer triptanlar • Naratriptan • Rizatriptan • Zolmitriptan • Eletriptan • Almotriptan ve fravotriptan • 2. Pizotifen hidrojen maleat • 3. Siproheptadin • 4. Metizerjid • 5. Ketanserin • Diğerleri (buspiron, metoklopramid, 5-HT_3 reseptör blokörleri ve tegaserod) • Müstahzar Örnekleri •

I. Serotonin

Kimyaca 5-hidroksitriptamindir. Hayvan ve bitkiler aleminde yaygın bir şekilde bulunur; örneğin ısırgan otunun dalayıcı tüylerinde, akrep ve eşek arısının venomunda bile vardır. İnsanda vücuttaki toplam miktarının 10 mg kadar olduğu kestirilmiştir. Bunun büyük kısmı (%95'i) mide ve barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerde, daha az olmak üzere oradaki enterik mast hücrelerinde ve serotonerjik nöronlarda bulunur. Mide-barsak çeperindeki **enterik sinir sistemi (ESS)**'ni oluşturan myenterik pleksus ve submukozal pleksus'taki nöronların bir kısmı serotonerjik nöronlardır. Mide-barsak dışında kalan serotonin'in büyük kısmı, kanda **trombositler içinde ve SSS**'de bulunur. İnsanda mast hücrelerinde normal olarak bulunmaz; fakat bu hücrelerden kaynaklanan tümörlerde bulunur. Rodentlerin mast hücrelerinde histamin yanında serotonin de bulunur. Enterokromafin hücrelerde, SSS'deki serotonerjik nöronlarda ve mide-barsak çeperindeki enterik sinir sisteminin serotonerjik nöronlarında sentez edilir; nöronlar içinde turnover zamanı 1 saat, enterokromafin hücrelerde ise 7-12 saat kadardır. Trombositler içinde serotonin sentez edilmez; bu hücreler serotonini plazmadan alırlar ve depolarlar. Serotonin içeren bütün hücrelerde bu madde, ATP ve iki-değerli katyonlarla yaptığı kompleks halinde özel veziküller içinde bulunur. Serotonin içeren veziküller, elektron mikroskopisinde ortası yoğun granüller şeklinde görünürler.

Serotonin ilaç olarak kullanılmaz. Ancak nöromediyatör olarak santral sinir sisteminde ve periferde önemli ve çeşitli fonksiyonları vardır. Buna bağlı olarak serotonin reseptör agonisti veya antagonisti ilaçların **emezis, migren, anksiyete, depresyon, şizofreni, hipertansiyon, periferik damar hastalıkları ve bazı gastrointestinal hastalıkların tedavisi**nde ve ilaç bağımlılıklarında yoksunluk belirtilerinin düzeltilmesinde klinik yararının olduğu ve olabileceği giderek artan bir şekilde ortaya konulmuştur. Bu durum serotonin'in farmakoloji yönünden önemini artırmıştır.

Enterokromafin hücreler: Vücutta serotoninin büyük kısmını sentez edip depolayan mide-barsak mukozasının enterokromafin hücreleri histolojik ve embriyolojik nitelikleri bakımından APUD hücrelerinin bir tipidir. Barsak hormonu salgılayan APUD hücreleri gibi embriyolojik bakımdan nöral krista veya nöroektodermden kaynaklanırlar.Bu hücrelerde serotonin yanında P maddesi, motilin ve enkefalin gibi peptidlerin de oluşup depolandığı çeşitli türlerde immünofluoresans yöntemleri ile gösterilmiştir. Bu hücrelerden serotonin salıverilmesinin, splanknik sinirler içinde gelen sempatik sinir lifleri ve vagus tarafından kontrol edildiği saptanmıştır. Enterokromafin hücreler, barsak içeriğinin yaptığı basınçla stimüle edilirler ve salıverdikleri serotonin ile primer aferent nöron uçlarını aktive ederek peristaltik refleksi başlatırlar; ayrıca lokal kan akımını refleks sonucu artırırlar. Sempatik sinir stimülasyonu veya barsak arteri içine katekolamin injeksiyonu, beta-reseptörleri aracılığı ile adıgeçen hücrelerin serotonin salıvermesini artırır. Barsağın basınçla gerilmesinden başka, lumene hipertonik sıvı veya asidik sıvı ya da glukoz solüsyonu uygulanması gibi uyaranlar da enterokromafin hücrelerin serotonin salıvermesini stimüle ederler. Yukarıdaki gözlemlere göre, enterokromafin hücreler mekanik ve kimyasal uyarılara yanıt veren bir transduser işlevi yapar. Salıverilen serotonin, parakrin (deyim için bkz. 54. Konu) faktör veya otakoid gibi ve bir nöromediyatör gibi çalışır; peristaltik hareketlerin stimüle edilmesine, Gİ kanalın çeşitli segmentlerinin tonusunun ayarlanmasına, ayrıca salgılamaya ve postprandiyal mide-barsak hiperemisine katkıda bulunur. Enterokromafin hücrelerin tümörüne **karsinoid tümör** adı verilir.

Serotonin'in uptake'i, sentezi ve metabolizması: Serotonin içeren hücreler, hücre dışından serotonini aktif transport suretiyle alabilirler. Serotonin uptake'i, katekolaminlerin uptake'i gibi, kokain ve trisiklik antidepresanlarla bloke edilir. İnsanda i.v. infüzyonla uygulanan serotonin'in % 90'dan fazlası akciğerden geçerken bu organ tarafından tutulur ve daha sonra metabolize edilir. Pulmoner uptake oranı serotonin i.v. injeksiyonla verilirse yaklaşık %30'a iner. Pulmoner uptake ve metabolizmada akciğer damar yatağının endotel hücreleri ve onların içindeki monoamin oksidaz (MAO) rol oynar. Diğer yerlerdeki endotel hücreleri de serotonin uptake'i yaparlar.

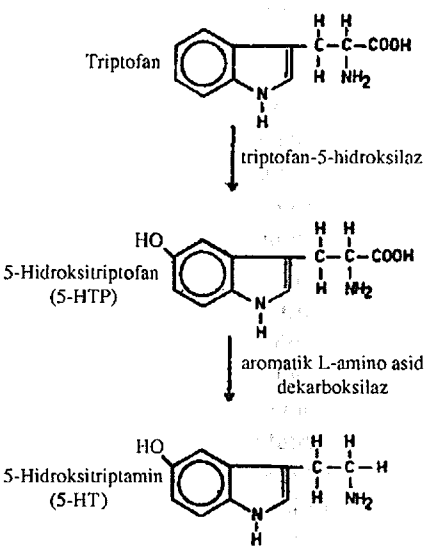
Serotonin, hücrelerde besin ile alınan bir amino asid olan **triptofan**'ın önce 5 numaralı karbonundan hidroksillenmesi ve böylece oluşan **5-hidroksitriptofan**'ın daha sonra dekarboksillenmesi ile iki basamakta sentez edilir. İlk olay serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve **triptofan hidroksilaz** enzimi tarafından katalize edilir. İkinci basamak, vücutta yaygın olarak bulunan **aromatik L-amino asid dekarboksilaz** (dopa dekarboksilaz) enzimi tarafından katalize edilir (Şekil 87.1).

Vücutta triptofanın büyük kısmı protein sentezine girer. Az bir kısmı bir B vitamini olan niasin'e dönüştürülür, dönüşme sırasında ara ürün olarak kinurenin adlı, fizyolojik ve farmakolojik etkisi olmayan diğer bir madde oluşur ve o da özel bazı enzimlerle 3-hidroksi antranilik asid üzerinden niasin'e çevrilir.

Enterokromafin hücrelerden ve SSS'deki serotonerjik sinir uçlarından, serotonin parsiyel ekzositoz suretiyle salıverilir. Trombositlerden salıverilmesi esas olarak bu hücrelerin parçalanması sonucu olur. **Trombin**, trombositlerden serotonin salıverilmesine neden olur. Rezerpin serotonin salıverilmesini artırır ve serotonin içeren bütün hücreleri boşaltır. **p-Klorofenilalanin** maddesi, SSS'de ve perifer-deki hücrelerde triptofan hidroksilaz enzimini inhibe ederek serotonin sentezini azaltır ve dokudaki konsantrasyonunu düşürür. **p-Kloroamfetamin**, sıçanlarda yüksek dozda verildiğinde beyinde serotonerjik sinir uçlarını tahrip eder ve serotonin düzeyini düşürür; bu madde serotonerjik nöronların nörotoksinidir.

Serotonin hücrelerde mitokondriyel MAO A ve MAO B tarafmdan **oksidatif deaminasyon** suretiyle yıkılır. Bu olay sonucu oluşan 5-hidroksiindolasetaldehidin büyük kısmı, aldehid dehidrojenaz enzimi tarafından **5-hidroksiindolasetik asid (5-HİAA)**'e oksitlenir ve böbreklerden idrar içinde atılır. İdrarla 24 saatte çıkarılan 5-HİAA miktarı vücutta serotonin sentez ve yıkımının (turnover'inin) bir ölçüsüdür. Aldehit türevinin geri kalan kısmı 5-hidroksitriptofol'a indirgenir. Kandaki serotoninin eliminasyonunda rol oynayan en önemli organ akciğerdir; burada perialveoler kapilerlerin endotel hücreleri serotonin'i uptake yaparlar ve oksidatif deaminasyon suretiyle yıkarlar.

Serotonin **kan-beyin engelini** geçmeye elverişli olmadığından SSS'ne girmez. Prekürsörü olan triptofan ise SSS'ne geçebilir. Ağızdan triptofan verilmesi SSS'de serotonin düzeyini yükseltir. Bazı besinler (muz gibi) içinde ağızdan serotonin alınır. **Ağızdan alınan serotonin**, barsak çeperinde bulunan MAO A tarafından ve daha az derecede olmak üzere, karaciğerin MAO B enzimi tarafından ilk geçişte önemli ölçüde yıkılır ve sistemik dolaşıma pek ulaşamaz.



Şekil: 87.1.
5–Hidroksitriptamin (serotonin)'in biyosentezi

Farmakolojik etkileri

Serotonin ilaç olarak kullanılmaz. Fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolünü aydınlatmak amacıyla, dışardan i.v. verilmek suretiyle oluşturulan etkileri insanda ve diğer memelilerde etraflı bir şekilde incelenmiştir.

Kardiyovasküler sistem: Bu sistem üzerindeki etkileri, **geniş çapta değişkenlik** gösterir. Bunun nedeni hem direkt ve hem de refleks etkiler oluşturması, bu etkilerinin tonus, innervasyon ve deney hayvanına uygulanan anestezi gibi faktörlere göre değişmesi ve injeksiyonun tekrarlanması halinde bazı etkilerine karşı taşifilaksi oluşabilmesidir. Diğer bir neden, serotonin reseptör tiplerinin ve alttiplerinin sayısının fazla olması, farklı damar segmentlerinde farklı reseptörlerin bulunması ve ayrıca aynı damar yatağında farklı hayvan türlerinde farklı reseptörlerin yerleşmiş olmasıdır.

Serotonin direkt etkisiyle iskelet kaslarındaki damar yatakları hariç diğer damar yataklarını (cilt, böbrek, mide ve barsak, uterus, beyin, plasenta damar yatakları ve umbilikal damarlar gibi) büzer. Serotonin'in damarları büzmesinde, genellikle damar düz kaslarının 5-HT_1 ve/veya 5-HT_2 reseptörlerini aktive etmesine bağlı direkt etkisi rol oynar. 5-HT_2 reseptörleri selektif olarak aktive ederek damar büzen bir madde, dimetoksiiyodofenilaminopropan (DOİ)'dır. Sumatriptan adlı ilaç ise, esas olarak 5-$HT_{1B/D}$ reseptörleri aktive ederek damarları büzer. Ergot alkaloidlerinin vazokonstriktör etkisine genellikle 5-HT_1 reseptörler aracılık eder. Serotonin'in damarları büzmesinde, ikincil olarak, damar düz kasları üzerindeki α1-adrenerjik reseptörleri aktive etmesi ve ayrıca anjiotensin II, katekolaminler, $PGF_{2\alpha}$ gibi endojen vasokonstriktör maddelerin etkisini potansiyalize veya **"amplifiye" etmesi** de rol oynar.

İnsanda **koroner arter** içine serotonin verilmesi normal deneklerde düşük dozda vazodilatasyon ve yüksek dozda hafif vazokonstriksiyon yapar. Koroner stenozu olan stabil anginalı hastalarda ise arterde geçici konstriksiyon yapar. Serotonin köpeklerde koroner arterler içine injekte edildiğinde, yukarıda değinilen vazodilatör etkisine ilave

olarak, bu damar yataklarında kemoreseptörleri uyararak refleks kan basıncı yükselmesi yapar (kardiyojenik hipertansif kemorefleks). İnsanda serotonin sistemik olarak verildiğinde ise koroner damarları büzer. Ergot alkaloidlerinin (örneğin ergonovin'in) ve sumatriptan'ın aynı etkiyi oluşturması, bu damar yatağında serotonin agonisti gibi etki yapmalarına bağlıdır. Öte yandan serotonin köpek koroner, karotid ve diğer bazı damar yataklarında vazodilatasyon yapar, bu etkiye 5-HT_1-benzeri reseptörlerin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Serotonin'in vazodilatör etkisi kısmen, damar endotelinden 5-HT_1-benzeri reseptörler aracılığı ile **nitrik oksit (NO) salıverilmesi**ne bağlıdır. Tavşan ve domuz koroner arterlerinde bu etkiye 5-$HT_{1B/D}$ reseptörlerin aracılık ettiği gösterilmiştir. Egemen etkisinin vazokonstriksiyon şeklinde olduğu damarlarda, NO salıverilmesi bu etkiyi kısmen tamponlayabilir. Damar çeperinde trombosit agregasyonu olan durumlarda trombositlerden serotonin ile birlikte salıverilen ADP de NOsalıverilmesine katkıda bulunur.

Böbrek damar yatakları serotonine karşı çok duyarlıdır; deney hayvanlarında böbrek dokusunda nekroza neden olacak kadar şiddetli vazokonstriksiyon yapabilir. Glomerüler filtrasyon hızını azaltarak antidiürez oluşturur. Renal vazokonstriktör etkiye genellikle 5-HT_1-benzeri reseptörler aracılık eder; fakat tavşanda bu etkiye 5-HT_2 reseptörler aracılık eder.Damar konstriksiyonundan sorumlu olan 5-HT_1-benzeri reseptörlerin damarsal yapılarda eskiden sanıldığından daha yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir. Serotonin'in deney hayvanlarında, uterus ve plasenta damar yataklarını büzerek fötusun beslenmesini bozduğu ve onun ölümüne veya düşüğe neden olduğu gözlemlenmiştir. Serotonin insanda akciğer damar yatağında vazokonstriksiyon yapar. Büzücü etkisine karşı en duyarlı damar segmenti **venüller ve venler**dir. Çeşitli iskelet kaslarının damar yataklarını ise genişletir ve kan akımını artırır. Burun mukozası damarlarında dilatör etkisinin de bulunduğu, fakat bu etkinin egemen vazokonstriktör etki tarafından maske edilmesi nedeniyle ortaya çıkamadığı gösterilmiştir.

İnsanda i.v. verildiğinde **kan basıncında üç fazlı bir değişmeye neden olur. Bu fazlara ve oluşum mekanizmalarına** 11. Baskı, s. 1258'de değinilmiştir **İlk faz, kısa** (1 dakikadan az) süren bir kan basıncı düşmesidir. Bu olay ilacın kalp ve akciğerdeki aferent sinir uçlarını uyararak oluşturduğu bir **Bezold-Jarisch etkisi**nden (bkz. 3. Baskı, 2. Cilt, s. 1046) ibarettir. Sonra kan basıncı yükselir; bu **ikinci faz** serotoninin direkt vazokonstriktör etkisine ve kemoreseptörleri uyararak vazomotor merkezi uyarmasına bağlıdır. **Üçüncü faz** uzun süren bir kan basıncı düşmesidir; esas olarak iskelet kaslarının damarlarının genişlemesine bağlıdır. Bu faz sempatolitik ilaçlarla sempatik tonusun kaldırıldığı deney hayvanlarında da gözlenir. Vazodilatör etkide, daha önce değinildiği gibi, damar endotelinden nitrik oksid salıverilmesinin hiç olmazsa kısmen katkısı vardır.

Kalp üzerindeki **direkt etkisi**, in vivo deneylerde belirgin değildir. Serotonin, Bezold-Jarisch etkisi ile kalbin atış hızını yavaşlatabildiği gibi, adrenal medullasından katekolamin salgılanmasını artırması sonucu bu **indirekt etkisi**yle kalbi stimüle edebilir. İzole kalpte ise belirgin derecede pozitif kronotrop ve inotrop etki yapar. Bu etkiler kısmen direkt ve kısmen de kalpteki adrenerjik sinir uçlarını stimüle etmesi sonucu noradrenalin salıvermesine bağlı olarak indirekttir. Pozitif inotropik etkide rol oynayan reseptörlerin insan myokardında 5-HT_4 tipi olduğu saptanmıştır. Pozitif kronotropik etkiye aracılık eden reseptörler türe göre değişir; insanda ve domuzlarda 5-HT_4 reseptörler, kedide 5-HT_1-benzeri, sıçanlarda 5-HT_2, köpeklerde 5-HT_2 ve 5-HT_3 ve tavşanlarda 5-HT_3 reseptörler rol oynar.

Kemiricilerde serotonin, histamin gibi kapiler permeabilitesini artırdığı halde, insanda böyle bir etki göstermez. Sıçanlarda mast hücrelerinin çeşitli etkenlerle uyarılması sonucu salıverilen esas otakoid serotonindir ve bu olay sonucu oluşan etkilerden esas olarak serotonin sorumludur; histamin'in katkısı ikinci plandadır.

Solunum: İnsanda i.v. injekte edildiğinde ufak dozlarda bile **solunumu stimüle** eder. Bu, kemoreseptörleri ve trakeobronşiyal mukozadaki aferent sinir uçlarını 5-HT_3 reseptörler aracılığı ile etkilemesine bağlıdır. Yüksek dozda, solunum merkezi üzerinde direkt stimülan etki de yaptığı sanılmaktadır.

Bronşlar, gastrointestinal kanal ve diğer düz kaslı yapılar: İnsanda bronşlar serotonine karşı normal durumda pek duyarlı değildirler; fakat bronşiyal astmalılarda, serotonin bronkospazm yapabilir.

İnsanda **ince barsak düz kasları** serotonine karşı çok duyarlıdırlar; kan basıncını etkileyemeyen ufak dozlarda bile barsakta önce spazm ve sonra peristaltik hareketlerde artma yapar. İshal ve karın ağrısı oluşturabilir. Barsak düz kaslarını hem direkt olarak stimüle eder hem de, Auerbach pleksusunda bulunan parasempatik gangliyon hücrelerini ve enterik sinir sisteminin diğer nöronlarını (P maddesi salıveren eksitatör nöronlar gibi) uyarmak suretiyle indirekt olarak stimüle eder. Ayrıca kolinerjik ve NANK sistemine ait ara nöronları da uyarır (bkz. 98. Konu).

Serotoninin **barsak üzerindeki etkisi** en etraflı şekilde kobay ileumunda incelenmiştir; bu yapıda bulunan 5 tip serotonin reseptörü ve bunların fonksiyonlarına 11. Baskı. s. 1258-59'da değinilmiştir.

Sıçan mide fundusu serotonin tarafından kasılır ve bu etkiden serotonin biyoeseyi için yararlanılabilir. Serotonin, uterus, mesane ve uretrayı büzer.

Sinirsel etkiler: SSS'nin serotonerjik nöronlarına, reseptörlerine ve onların fonksiyonel önemlerine 54. Konuda değinilmiştir. Burada serotonin'in periferik sinir sistemi ile ilgili etkileri üzerinde durulacaktır.

Serotonin'in **periferik sinir sistemi** ile ilgili en önemli etkisi, primer aferent sinir uçlarını onların 5-HT_3 reseptörleri aracılığı ile stimüle etmesidir. Ciltte, üstü yırtılmış vezikül tabanına serotonin solüsyonu sürülmesi o yerde şiddetli ağrı duyumsanmasına neden olur. Sempatik gangliyonları, 5-HT_{2A} ve 5-HT_3 reseptörler aracığı ile stimü-

le eder. Kemoreseptörler ve baroreseptörleri de stimüle eder. İntravenöz verilmesi sırasında ciltte yaygın olarak iğnelenme ve karıncalanma duyumsanır. Sisplatin ve diğer bazı antineoplastik ilaçların yaptığı emezis'in bu ilaçların mide-barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerden serotonin salıvermesine ve onun da vagal aferent sinir uçlarını stimüle ederek kusma merkezini indirekt olarak uyarmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu periferik etkiden başka bu ilaçların area postremada CTZ'yi stimüle etmelerine bağlı santral etkileri de emezise katkıda bulunur (bkz. 98. Konu). 5-HT_3 reseptör blokörü **ondansetron, granisetron, tropisetron ve palonosetron** bu tür emezisin tedavisi için kullanılırlar. Serotonin'in aferent sinir ucu stimülasyonuna bağlı diğer bir etkisi olan **Bezold-Jarisch** etkisine daha önce değinilmiştir (bkz. 11. Baskı, s. 1258). Serotoninin belirtilen sinirsel etkileri 5-HT_3 reseptörlerin selektif agonistleri olan fenilbiguanid, 2-metilserotonin ve benzeri maddeler ile de oluşturulur. Serotonin, adrenal medullayı stimüle eder. Adrenerjik ve kolinerjik sinir uçlarındaki, 5-HT_1 -benzeri presinaptik reseptörleri aktive ederek bu uçlardan nöromediyatör salıverilmesini azaltır. Beyinde ise kolinerjik ve noradrenerjik sinir uçlarında asetilkolin ve noradrenalin salıverilmesini 5-HT_3 reseptörler aracılığı ile artırdığı bulunmuştur. Serotoninin sinirsel yapılar üzerinde 5-HT_3 reseptörler aracılığı ile olan stimülan etkilerine karşı **çabuk desensitizasyon oluşur** ve serotonine yanıt azalır veya ortadan kalkar. Periferde, serotonerjik nöronlar enterik sinir sistemini oluşturan myenterik pleksus (Auerbach pleksusu), submukozal pleksus ve mukozanın lamina propria'sında yoğun olarak bulunurlar.

Kan-beyin engelini aşamadığından dışardan verilen serotonin SSS'de direkt bir etki oluşturmaz. Kedilerde **beyin ventrikülleri içine injeksiyonu** çizgili kaslarda gevşeme, tremor, ataksi, uyku pozisyonu alma ve katatoni gibi belirtilere neden olur. Üçüncü ventriküle verildiğinde bazı hayvan türlerinde hipotermi, diğer bazılarında ise hipertermiye neden olur. Mikroiyontoforezle beyin dokusu içine injeksiyonu bazı nöronları eksite eder, diğerlerini ise inhibe eder.

Serotonin reseptörleri: Serotonin'in yukarıda sayılan efektör hücre ve nöronlar üzerindeki etkileri esas olarak hücre membranı üzerindeki kendine özgü reseptörleri aktive etmesine bağlıdır. Serotonin reseptörleri, periferik yapılarda belirli agonist ve antagonist ilaçları kullanarak 1950'lerde klasik farmakolojik (fonksiyonel) yöntemlerle ve daha sonra beyinde radyoligand bağlama teknikleri kullanılarak incelenmiştir.

Fonksiyonel serotonin reseptörleri halen esas olarak **4 gruba ayrılır:** (i) 5-HT_1 reseptör grubu, (ii) 5-HT_2 reseptörler, (iii) 5-HT_3 reseptörler, (iv) 5-HT_4 reseptörler. Son zamanlarda beyinde (bkz. 54. Konu) ve periferde fonksiyonel 5-HT_6 ve 5-HT_7 reseptörlerinin varlığı kanıtlanmıştır. 5-HT_1 reseptörlerin birçok alt-tipinin olduğu bir zamanlar beyinde radyoligand bağlama teknikleri ile belirlenmiştir. Daha sonra 1986 yılında Bradley ve diğ. tarafından sınıflandırma yapıldığı zaman, 5-HT_1 reseptörlerin alttipleri ile serotonin'in belirli fonksiyonel etkileri arasında bir ilişki (korelasyon) kurulamadığından veya ilişkinin çok az olması nedeniyle bu reseptörlere o zamanlar toptan, **5-HT_1-benzeri reseptörler** adı verilmiştir. Bunların ortak özellikleri, 5-karboksamidotriptamin ile stimüle edilmeleri, metiotepin ile bloke edilmeleri, fakat ketanserin tarafından etkilenmemeleridir. Daha sonra serotonin'in belirli fonksiyonel etkileri ile ilişkili bireysel 5-HT_1 reseptör alttipleri, aşağıda açıklandığı gibi, açık seçik tanımlanmıştır; böylece 5-HT_1-benzeri reseptör deyiminin kapsamı daralmıştır.

Bradley ve diğ. (1986) tarafından tanımlanan **5-HT_2 reseptörler ve 5-HT_3 reseptörler,** daha önce Gaddum ve Picarelli (1957) tarafından tanımlanan, sırasıyla **serotonin D (Dibenzyline) ve serotonin M** (morfin) tipi reseptörlerdir. 5-HT_{2A} reseptörler barsak ve 5-HT_{2B} reseptörler sıçan mide fundus düz kaslarında bulunur; serotoninin yaptığı kasılmaya aracılık ederler. 5HT_{2C}'ler beyinde koroid pleksusta bulunur ve fonksiyonu belli değildir; ayrıca bağ dokusunda fibroblast hücrelerde eksprese edilirler. 5-HT_3 reseptörler periferik ve SSS nöronlarında serotoninin yaptığı hızlı depolarizasyona aracılık ederler. 1986'da yapılan sınıflandırmadan sonra, o zaman için atipik 5-HT reseptörü içerir denilen birçok periferik yapıda bulunan **5-HT_4 tipi reseptörler** ikinci ulak yaklaşımı ile tanımlanmışlardır; şöyle ki bunlar serotonin ve belirli serotonin agonistlerinin yaptığı ve klasik serotonin antagonistleri ile bloke edilemeyen ve adenilil siklaz stimülasyonuna aracılık eden reseptörlerdir. Bu reseptörler, myenterik pleksustaki intrinsik primer aferent nöronların distal uçları, eksitatör motonöronların longitüdinal ve sirküler düz kaslarda sonlanan uçları, kolinerjik ara nöronların uçları ve submukozal pleksustaki sekretomotor nöronlarda bulunur. Aferent sinir uçlarındaki HT_4 reseptörlerin aktivasyonu eksitatör bir nöromediyatör olan P maddesinin salıverilmesine neden olur. Bu reseptörlerin, kalsiyumla aktive olan potasyum akımını inhibe ederek hipokampustaki piramidal hücrelerde yavaş after-hiperpolarizasyona aracı oldukları, böylece bu hücrelerin dış uyarılara cevap verebilmelerini kolaylaştırdıkları gösterilmiştir. Bu reseptörlerin beyinden başka, insan ve domuz kalbinde ve kobay asandan kolonunda da bulunduğu gösterilmiştir. 5-HT_4 reseptör agonistleri olan sisaprid, metoklopramid, mosaprid ve sisaprid, özofagusun alt sfinkterinin tonusunu artırır ve mide fundusunu gevşetirler; midenin kapasitesini ve uyuncunu artırırlar, öte yandan antrumu uyarıp mide boşalmasını hızlandırırlar (prokinetik etki). İnce barsağın ve kolonun peristaltik hareketlerini hızlandırırlar ve barsak içeriğinin transit süresini kısaltırlar. Kabızlığın egemen olduğu irritabl kolon sendromunun tedavisi için çıkarılan, fakat klinik araştırmalarda neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlardan dolayı pazardan çekilen tegaserod ve aynı indikasyonda halen denenmekte olan prukaloprid'den ilki 5-HT_4 reseptörler üzerinde parsiyel agonist ve ikincisi agonist etki yapar. 5-HT_4 reseptörlerin agonistleri olan **metoklopramid, renzaprid (BRL 24924 gibi sübstitüe benzamid türevleri)** ve sisaprid ilginç olarak, (Daha fazla bilgi için bkz. 10. Baskı, s. 1421) 5-HT3 reseptörleri antagonize ederler. **5-**

Metoksitriptamin 5-HT_4 reseptörlerin selektif-olmayan bir agonistidir; 5-HT_1 tiplerinden bazılarını da aktive eder. Tropisetron 5-HT_4 reseptörleri mikromolar (yüksek) konsantrasyonda antagonize eder, ancak selektif bir antagonist değildir. Aynı madde, yaklaşık 30 kez daha yüksek afinite gösterdiği 5-HT_3 reseptörleri, daha düşük (nanomolar) konsantrasyonda antagonize eder.

5-HT_1 reseptör grubu, en büyük ve en çeşitli reseptör içeren gruptur. Bu grupta aşağıdaki **reseptör alt-tiplerinin** varlığı gösterilmiştir: i) 5-HT_{1A}, ii) 5-HT_{1B}, iii) 5-HT_{1C}, iv) 5-HT_{1D}, v) 5-HT_{1E}, vi) 5-HT_{1F}. Beyinde belirli bölgelerde, bazı rodentlerde (sıçan, fare ve hamster) 5-HT_{1B} reseptörler ve insan dahil incelenen diğer memelilerin beyninde ise aynı bölgelerde onlar yerine tür homologları olan 5-HT_{1D} reseptörler bulunur ve aynı özellikleri gösterir. Bu iki alt-tipin tek bir reseptör olduğu anlaşılmış ve **5-$HT_{1B/D}$ alt tipi** diye adlandırılmıştır. 5-HT_{1C} reseptörün daha sonra 5-HT_{2C} ile aynı olduğu saptanmıştır ve bunlara 5-$HT_{2/1C}$ reseptörler adı da verilir. Bu nedenle halen belirlenen 5-HT_1 reseptör alt tiplerinin sayısı **gerçekte daha azdır.** Halen yukarıda belirtilen 5-HT_1 reseptör alt-tiplerinden birine uymayan atipik reseptörlerin bulunduğunu gösteren deneysel kanıtlar da vardır; bunlara ortak bir adla **5-HT_1-benzeri reseptörler** adı verilir. Bazı yayınlarda 5-HT_{1B} reseptörleri 5-$HT_{1D\beta}$ ve 5-HT_{1F} reseptörleri de 5-$HT_{1E\beta}$ olarak anılırlar.

Beyinde geni saptanan ve klonlanan, radyoligand bağlama yöntemleri ile incelenen 5-HT_5 bağlanma yerleri ve ayrıca fonksiyonel **5-HT_6 ve 5-HT_7 tipi reseptörler** de vardır. 5-HT_5'in iki alt-tipi, 5-HT_{5A} ve 5-HT_{5B} klonlanmıştır; bu reseptörlerin fizyolojik fonksiyonları bilinmediği için henüz gerçek reseptörler olarak tanımlanmamışlardır. Antipsikotik bir ilaç olan **klozapin**'in 5-$HT_{2A/2C}$ reseptörlerin antagonisti olduğu gibi, 5-HT_6 ve 5-HT_7 reseptörlere yüksek derecede afinite gösterdiği de bilinmektedir. Klozapin'in bu özelliğinin, konvansiyonel antipsikotiklere cevap vermeyen birçok hastada etkili olması ile ilişkisi bilinmemektedir. 5-HT_7 tipi reseptörlerin periferde damar ve gastrointestinal düz kaslarda bulunabileceği ve gevşemeden sorumlu olabilecekleri bildirilmiştir.

Serotonin reseptörlerinin genel yapısı ve transmembranal sinyal transdükleme mekanizmaları: Serotonin reseptörleri, 5-HT_3 reseptörler hariç, **G proteini ile ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli (heptahelikal) reseptörlerdir.** 5-HT_3 reseptörü; nikotinik reseptörler, $GABA_A$, glisin ve glutamat NMDA reseptörleri gibi bir **iyon kanalının intrinsik bir kısmını** oluşturur. 5-HT_3 reseptörler membranda sodyum kanalı ile direkt kenetlenmiştir, başka bir deyişle kanal molekülünün bir parçasıdır. 5-HT_3 reseptörlerin aktivasyonu, sodyum kanalını açarak nöronlarda ve sinir uçlarında hızlı depolarizasyon yapar. Son yayınlarda 5-HT_3 reseptörlerin 5-HT_{3A} ve 5-HT_{3B} olarak gösterildiğine ve HT_{3A} reseptörünün Ca^{2+} permeabilitesi ile ilişkisine ait bilgiler vardır. Diğer serotonin reseptörleri membranda bir G proteini aracılığı ile genellikle, ikinci ulak sentez eden enzimlere kenetlenirler. Ancak 5-HT_{1A} reseptörler bazı nöronlarda G proteini aracılığı ile bir iyon kanalına (K+ kanalı) indirekt olarak kenetlenmiştir. Diğer bazı yerlerde ise **adenilil siklaza** kenetlenirler; bu reseptörlerin aktivasyonu, K+ konduktansını artırarak veya adenilil siklazı inhibe ederek presinaptik ve postsinaptik inhibisyon yapar. Diğer 5-HT_1 alt-tipleri de adenilil siklazla onu inhibe edecek şekilde kenetlenmişlerdir. 5-HT_{5A} reseptörünün adenilil siklazla onu inhibe edecek şekilde kenetlendiği gösterilmiş, fakat klonlanan 5-HT_{5B} reseptörü için fonksiyonel kenetlenme henüz gösterilmemiştir. 5-HT_2 reseptörler diğerlerinden farklı olarak membranda fosfoinozitidaz (fosfolipaz C) ile kenetlenirler. Bu reseptörlerin aktivasyonu fosfatidilinozitol 4,5-bifosfatın adıgeçen enzimle hidrolizi sonucu sitoplazmada iki ikinci ulak (inozitol trifosfat ve diasilgliserol) oluşturur. Bunun sonucu eksitasyon (düz kasların kasılması gibi) olur.

Fizyolojik önemi

Burada, serotonin içeren periferik hücrelerin fizyolojik önemi üzerinde durulacaktır. Santral sinir sistemindeki serotonerjik sistemin fizyolojik önemine 54. Konuda değinilmiştir.

Trombositler: Trombositler içinde bulunan serotonin bu hücrelerin agregasyonu (kümelenmesi) ve endotele yapışması (adezyonu) sırasında salıverilir; salıverilen serotonin intakt trombositleri aktive ederek onların agregasyonunu kolaylaştırır. Bu sırada salıverilen serotonin ve tromboksan A_2'ye bağlı olarak vazokonstriksiyon olur. Trombositlerin adezyonu ve agregasyonu sırasında salıverilen serotonin, pıhtılaşma olayını direkt olarak etkilemeksizin, lokal vazokonstriksiyon oluşturarak kanamanın durdurulmasına katkıda bulunur.

Pineal bez: Serotonin, bu bezde 5-hidroksitriptamin-N-asetiltransferaz enzimi ve hidroksi-indol-O-metil transferaz enzimi tarafmdan melatonin'e (5-metoksi-N-asetiltriptamin'e) dönüştürülür. Adıgeçen enzimler vücutta sadece pineal bezde bulunurlar. Pineal bez vücuttaki bazı fonksiyonların güniçi ritm göstermesini sağlar. Bu olayda melatonin salgılanmasının rol oynadığı sanılmaktadır.

İlginç olarak pineal bezde melatonin sentezinin kendisinin de güniçi ritm gösterdiği bulunmuştur. Geceleyin veya hayvanlar karanlıkta bırakıldıklarında melatonin sentezi artar ve bezde substrat serotonin düzeyi düşer. Gündüz veya aydınlıkta tutulma halinde bunun tersi olur. Melatonin sentez hızının karanlık ve aydınlıkta değişmesinden, gözden kalkan ve superior servikal gangliyondan çıkan sempatik sinirler içinde taşınarak beze ulaşan ışıksal impulslar sorumludur. Melatonin, ilaç olarak "jet lag"e bağlı uyku bozukluğunun ve diğer uyku bozukluklarının tedavisinde umut vadetmektedir.

Mide-barsak düz kaslarının motor kontrolu: Myenterik pleksustaki serotonerjik nöronların ve postsinaptik serotonerjik reseptör içeren nöronların barsak peristaltizmindeki önemine 11. Baskı, s. 1258-1259'da değinilmiştir (ayrıca bkz. 98. Konu).

Pankreas: Pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücreler insülin yanında serotonin ve dopamin de içe-

rirler. Bu maddelerin insülin salıverilmesini modüle edip etmedikleri bilinmemektedir.

Patolojik durumlardaki önemi

Karsinoid tümörler: Mide-barsak mukozası, solunum yolları ve diğer yerlerde bulunan ve serotonin sentez eden enterokromafin hücrelerin tümörüdür. Tümörlü hastalarda serotoninin sentez ve salıverilmesi aşırı derecede artmıştır. Plazmada serotonin düzeyi ve idrarda 5-HİAA itrahı fazlalaşmıştır Primer tümör, olguların çoğunda midebarsak kanalındadır; buradan salgılanan serotonin karaciğerden geçerken önemli derecede yıkılır ve plazmadaki düzeyin yükselmesi çok fazla olmaz. Primer tümör karaciğerde metastaz yaptığında veya başka bir dokuda oluştuğunda yükselme önemli derecede olur.

Salıverilme periyodik niteliktedir ve krizlere neden olur. **Krizler** sırasında yüzde kızarma (flushing), kan basıncında düşme ve yükselme, kolik, diyare ve bronkospazm gibi belirtiler ortaya çıkar. Zamanla sağ kalp kapakçıklarında subendokardiyal fibrozis meydana gelir. Serotonin diğer bazı yerlerde de zamanla fibrozis oluşturur. Ciltte skleroderma olabilir. İlginç olarak aşırı miktarda serotonin sentez eden kronik şistozomiyazis'li hastalarda ve Afrika'nın bazı bölgelerinde yerel beslenme özelliği nedeniyle fazla serotonin içeren besinleri (muz gibi) fazla yiyen kimselerde de aynı şekilde fibrozis gelişir.

Kriz sırasında enterokromafin hücrelerden P maddesi, enkefalinler, kalikrein, dopamin, nörotensin, motilin, VİP, gastrin salıverici peptid ve prostaglandinler de salgılanır. Ayrıca mide karsinoid tümöründen önemli derecede histamin salgılanır ve peptik ülser göreli olarak sık görülür. Karsinoidin yukarıda sayılan akut belirtilerinden serotonin ile ilişkisi kesin olarak gösterileni diyaredir; serotonin antagonistleri diyareyi düzeltebilirler. Kan basıncı değişmeleri ve cilt belirtilerinden, tümörün salgıladığı diğer maddeler sorumludur.

Vücuttaki triptofanın büyükçe bir kısmı tümör tarafından serotonin sentezinde kullanıldığı için niasin sentezi azalır ve bazı olgularda niasin eksikliğine bağlı **pelagra** gelişebilir.

Karsinoid tümörde semptomların tedavisi için rutin olarak ağız yolundan **serotonin antagonistleri** verilir. Tümörden serotonin ve diğer otakoidlerin salıverilmesini inhibe eden somatostatin analogu olan **oktreotid** ağır krizlerde i.v. infüzyonla kullanılabilir, kızarmayı ve diyareyi düzeltir.

Migren: Akut migren nöbetinin patojenezinde serotoninin rolü ile ilişkili nörolojik varsayımla vasküler varsayıma ileride triptanlarla ilgili kısımda değinilmiştir.

Gebelikle ilgili patolojik durumlar: Karsinoidli kadınlarda erken doğum, ölü doğum ve perinatal bebek ölümü insidensinin fazla olması, ayrıca deney hayvanlarına gebelik sırasında yüksek dozda serotonin veya öncüllerinin (prekürsörlerin) verilmesi halinde yukarıdakilere benzer bozukluklar ve fötusta deformiteler oluşması gibi gözlemler, gebelik toksemisi ve gebelikle ilgili diğer bazı anormal durumlarda serotoninin rol oynayabileceğini düşündürür. Karsinoidli hastalar dışında böyle bir ilişki inandırıcı bir şekilde kanıtlanmamıştır.

Akciğer embolisine bağlı vazospazm: Embolizm olayları sırasında kanda dolaşan trombositler embolustaki trombin tarafından aktive edilirler ve bu olay sonucu serotonin ve tromboksan A2 gibi güçlü vazokonstriktör maddeler fazla miktarda salıverilirler. Embolusun yaptığı mekanik tıkanıklığa ilave olarak adıgeçen maddelerin yaptığı vazospazm akciğer dolaşımını ileri derecede bozar.

"Dumping" sendromu: Gastrektomi yapılmış hastalarda görülen ve yemekten sonra nöbetler şeklinde kendini gösteren bir hipotansif sendromdur. Nöbetlerin oluşmasında, barsaktan serotonin, kalikrein ve diğer otakoidlerin salıverilmesinin katkısı olduğu sanılmaktadır.

SSS hastalıkları: Serotonin'in depresif hastalık patojenezindeki rolüne 54. ve 63. Konularda ve bazı myoklonus türlerindeki rolüne 69. Konuda değinilmiştir. Hipotalamustaki iştah kontrolu ile ilgili paraventriküler nukleustaki serotonerjik sistem bu kontrola katkıda bulunur. Serotonerjik uçlardan serotonin salıverilmesini artıran ve geri-alımını (re-uptake'ini) inhibe eden fenfluramin ve deksfenfluramin gibi ilaçlar (bkz. 67. Konu) ve serotonin geri-alımını inhibe eden sibutramin ve bazı antidepresan ilaçlar iştahı azaltır (bkz. 63. Konu). Buna karşılık siproheptadin ve pizotifen gibi serotonin antagonistleri iştahı artırır ve kilo almaya neden olurlar.

Diğer durumlar: Hipertiroidizmde ve şizofreniye eşlik eden otizm halinde kanda serotonin düzeyi yükselir. Bunun patolojik önemi belli değildir.

II. Terapötik Amaçla Kullanılan Serotonin Agonistleri ve Antagonistleri

Tıpta kullanılan birçok ilacın terapötik etkileri, onların belirli hedef organlarda serotonin reseptörlerini agonist veya antagonist olarak etkilemelerine dayanır.

1. Sumatriptan süksinat ve diğer triptanlar

Serotonin 5-$HT_{1B/D}$-reseptör agonistidirler. 5-HT_{1A} reseptörlere daha düşük afinite gösterirler. Akut migren nöbetinin tedavisinde kullanılırlar; bu indikasyonda önceden beri kullanılan ergotamin ve dihidroergotaminin yerini büyük ölçüde almışlardır. Klasik analjezik tedavisine yanıt vermeyen olgularda en tercih edilen ilaçlardır. Ergotamin ve dihidroergotamine göre daha güvenli gözüken fakat daha pahalı ilaçlardır. Ergot alkaloidleri olan ergotamin ve dihidroergotamin 5-HT_1 reseptörler üzerinde parsiyel agonist ve sumatriptan tam agonist etki yaparlar. Ergotamin ve benzeri ilaç kullananlar bunları kesmişlerse en az 24 saat geçmeden triptanlara geçilmesi tavsiye edilmez. Ergotamin türü ilaçların, triptan türü ilaçlardan sonra en az 6 saat geçmeden alınmaması genellikle tavsiye edilir. Bu gruptan ilk çıkan üye sumatriptandır ve ciltaltına injeksiyonla uygulanır. **Naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, eletriptan, almotriptan ve fravotriptan** sumatriptandan sonra tıbbi kullanıma giren ilaçlardır. Olasılıkla

barsakta biraz daha fazla absorbe edilmeleri dışında, farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri bakımından sumatriptana benzerler. Akut migren nöbetinin tedavisi (geçirilmesi) için sadece ağızdan kullanılırlar. Kan basıncını yükseltebilirler ve koroner damarları büzebilirler. Koroner kalp hastalığı olanlarla gebeler ve emzirenlerde triptanlar kontrindikedirler.

Antimigren etkilerinin mekanizması üzerinde fikir birliği yoktur. Bu durum kısmen, migren patojenezinin tam olarak belirlenmemiş olması ile ilişkilidir. Patojenezde başlıca iki olayın rol oynadığı ileri sürülmüştür. **Nörojenik inflamasyon** varsayımına göre nöbet esnasında meninkslerdeki damarlara giden trigeminal aferent sinir lifleri (trigeminovasküler sinir lifleri)'nin ucundan proinflamatuvar vazoaktif nöropeptidler salıverilir ve bunlara bağlı olarak lokal vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu (damar dışına sızması) ve mast hücresi degranülasyonu olur. Lokal iltihap, başka zaman etkisiz olan stimuluslara (damar pulsasyonu ve ven basıncı değişmesi gibi) karşı sinir uçlarını duyarlı hale getirir ve bu stimuluslar ağrıya yol açarlar. Nörojenik iltihap modeline göre triptanların etkisi, trigeminovasküler sinir uçlarındaki inhibitör 5-$HT_{1B/D}$ reseptörleri aktive ederek iltihabı inhibe etmelerine bağlıdır. Trigeminus çekirdeğindeki nöronlarda 5-$HT_{1B/D}$ reseptör geninin varlığı bu savı destekler. Ayrıca trigeminus stimülasyonuna bağlı olarak meninkslerde deneysel olarak meydana getirilen lokal inflamasyonu inhibe ettikleri gösterilmiştir. Migren patojenezinin **vasküler varsayımına** göre, migren ağrısı, beyin dokusunda arteriyovenöz anastomozların açılması sonucu doku iskemisi meydana gelmesi ile ilişkilidir. Migren ağrısının oluşmasında karotid arterler tarafından beslenen serebral damar yataklarında trombositlerden ve dokudan serotonin deşarjı sonucu oluşan normal serotonerjik tonusun azalmasının (deaktivasyonun) ve bunun sonucu kapiler öncesi arteriyovenöz şantların (anastomozların) açılmasının ve kapillerlere bu esnada yeterli kan gitmemesinin (doku hipoperfüzyonunun) rol oynadığı bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Sumatriptanın arteriyovenöz şantları büzerek iskemiyi ortadan kaldırdığı ileri sürülmüştür. Ancak sumatriptan'ın kan-beyin engelini çok zor geçen bir madde olması bu görüşe uygun düşmez.

Yukarıdaki açıklamalara göre triptanların antimigren etkisinin mekanizması ergot alkaloidi ergotamin ve dihidroergotamin'inkine benzer (bkz. 74. Konu).

Sumatriptan: Mide-barsak kanalından çabuk, fakat kısmen absorbe edilir. Ayrıca karaciğerde ilk-geçişte hızlı eliminasyon gösterir. Bu nedenle oral biyoyararlanımı düşüktür (% 10-26 arasında, ortalama % 14). Ciltaltmdan hızlı ve tam veya tama yakın derecede absorbe edilir. Plazma proteinlerine düşük oranda (% 14-21) bağlanır. Eliminasyonu esas olarak karaciğerde oksidatif deaminasyon suretiyle olur. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (ortalama 2 saat).

Migren'in oralı ve orasız iki tipinde de ağrıyı geçirmede etkilidir. Ayrıca sumatriptan küme ("cluster") başağrısı krizinde de indikedir. Migren başağrısı ile birlikte ona eşlik eden bulantı, kusma, fonofobi ve fotofobiyi de düzeltir. Profilaktik olarak kullanılmaz. Ciltaltından 6 mg dozunda verilir; ağrı geçmezse 1 saat sonra bu doz tekrarlanabilir; günlük maksimal dozu 12 mg'dır. İntravenöz verilmez. Etkisi injeksiyondan sonra 10 dakika içinde başlar, 90-120 dakikada maksimuma erişir. 6 mg'lık dozun hastaların yaklaşık %50-73'ünde ağrıyı geçirdiği bulunmuştur. Ağızdan dozu, 50 mg'dır; bazı hastalarda 100 mg dozunda verilmesi gerekir; etkisi 30 dakikada belirir ve 2-4 saatte maksimuma çıkar. Bu yoldan 24 saat içindeki maksimum dozu 300 mg'dır. Biyoyararlanımının düşük olması ve migren krizi sırasındaki gastrointestinal bozukluk nedeniyle daha da azalabilmesi nedeniyle oral sumatriptanın terapötik etkinliği, ciltaltından verilişe göre daha düşüktür. Oral veya ciltaltı verilen sumatriptandan 24-48 saat sonraki **nüks oranı yaklaşık % 40'dır;** bu oran ergot alkaloidi ile olana göre daha yüksektir. Sumatriptan vazokonstriktör etkisi nedeniyle koroner kalp hastalığı ve hipertansiyonu olanlarda, serebrovasküler olay veya geçici iskemik atak geçirenlerde ve periferik damar hastalığında kontrindikedir. Yaşlılarda (65 yaşını geçenlerde) tavsiye edilmez.

Başlıca **yan tesirleri** ciltaltına injeksiyon yerinde ağrı, kafa veya göğüste basınç veya sıkışma duyumsama, kızarma ("flushing") ve baş dönmesidir. Ağızdan alındığında seyrek olarak bulantı ve kusma yapabilir. Sistemik ve pulmoner arter kan basıncında kısa süreli (20-25 dakika) yükselme yapabilir. Koroner arter dallarında kısa süreli daralma yapabilir. Koroner spazmına seyrek de olsa neden olabildiği bildirilmiştir.

Naratriptan nöbet başladıktan sonra ağızdan elverdiğince çabuk olarak 2.5 mg dozunda alınır; yanıt elde edilmişse ve gerekiyorsa bu doz 4 saat sonra tekrarlanır. Yanıt vermeyenlere ikinci doz verilmez. Yirmi dört saatlik maksimum dozu 5 mg'dır.

Rizatriptan: Yukardakine benzer şekilde 10 mg verilir; yanıt alınmışsa ve gerekiyorsa bu doz 2 saat sonra tekrarlanır. Yanıt vermeyenlere ikinci doz verilmez. Yirmidört saatlik maksimum dozu 20 mg'dır. Hasta propranolol almakta ise rizatriptan yarı dozda verilir. Propranololdan en az 2 saat sonra veya önce alınmalıdır.

Zolmitriptan: Yukarıdakilere benzer şekilde 2.5 mg verilir. Gerekiyorsa bu doz 2 saat sonra tekrarlanır. Bu dozla yeterli yanıt alınamayan olgularda daha sonraki nöbette 5 mg'lık dozlar kullanılır. Yirmidört saatlik maksimum dozu 15 mg'dır. İntranazal vermek için nazal spreyi vardır. Bir burun deliğine 1 kez püskürtülür (5 mg). Duruma göre en az 2 saat sonra tekrarlanabilir (24 saatte en fazla 10 mg). Bu üç triptanın **yan tesirleri** esas olarak sumatriptan'inkilere benzer. Rizatriptan ve naratriptan sersemlik yapabilir; araba sürme bakımından sorun yaratabilir.

Eletriptan: Vasküler 5-HT_{1B} ve nöronal 5-HT_{1D} reseptörlerinin güçlü ve selektif (seçici) agonistidir. Nöbet başladıktan sonra elverdiğince çabuk olarak 40 mg ağızdan verilir, hasta yanıt vermişse, fakat nüks olmuşsa bu doz 2

saat sonra tekrarlanabilir. İlk doza yanıt alınmamışsa aynı nöbet sırasında 2 doz alınmaz; daha sonraki nöbete, 80 mg olarak başlanır. Yirmidört saatlik maksimum dozu 80 mg'dır.

Almotriptan ve fravotriptan: Migren nöbeti başladıktan sonra diğer ilaçlar için belirtildiği şekilde ağızdan sırasıyla 12.5 mg ve 2.5 mg verilirler. Yanıt alındıktan sonra nüks olursa bu dozlar 2 saat sonra tekrarlanır. Yirmidört saatlik maksimum dozları sırasıyla 25 mg ve 5 mg'dir.

Diğer triptanların kontrindikasyonları sumatriptan'ınkiler gibidir.

2. Pizotifen hidrojen maleat

Farmakolojik etki profili bakımından metizerjide benzeyen selektif olmayan parsiyel agonist nitelikli bir serotonin 5-HT_2 reseptör blokörüdür. Yapıca ergot alkaloidlerine benzemez. Antiserotonerjik güçlü etkinliği yanında, güçlü antihistaminik (H_1- reseptör blokörü) etkinliği ve zayıf antimuskarinik etkinliği vardır. Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. Esas olarak karaciğerde metabolize edilerek elimine edilir; eliminasyonu yavaştır (yarılanma ömrü yaklaşık 23 saat).

Metizerjid gibi, **migren ve küme "cluster" başağrısı gibi vasküler başağrılarının profilaksisi için** kullanılır. Akut nöbetlerin tedavisi için kullanılmaz. Günde 3 kez 0.5 mg (baz ağırlık üzerinden) dozunda ağızdan verilir. Günlük doz yatarken 1.5 mg şeklinde bir kezde alınabilir. Sedatif etkisini azaltmak için uygulamaya küçük dozda (günde 0.5 mg) başlanılıp, doz giderek artırılır. İştahı artırdığından kilo almaya neden olabilir. Sedasyon, atropinbenzeri etkiler, kas ağrısı ve kramp, bulantı, diyare ve ödem gibi yan tesirler yapabilir. İştah artırıcı etkisi nedeniyle anoreksia nervosa'ya karşı kullanılabilir.

3. Siproheptadin

Güçlü **antihistaminik** (histamin H1 reseptör blokörü) etkisi yanında, aynı şekilde güçlü **antiserotonin (5-HT_2 blokörü)** etki de gösterir. Diğer klasik antihistaminik ilaçlar gibi antikolinerjik ve sedatif etki yapar. Radyoligand bağlama yöntemi ile yapılan in vitro deneyler ve farmakolojik deneyler siproheptadin'in serotonin 5-HT_2, histamin H_1 ve muskarinik kolinerjik reseptörleri aynı derecede güçlü bir şekilde bloke ettiğini göstermiştir. Serotonin'in **tam antagonistidir;** metizerjidin aksine, parsiyel agonist değildir. SSS'indeki serotonin 5-HT_1 reseptörleri üzerindeki etkisi periferdeki antiserotonin etkisine göre 60 kez daha zayıftır. Pankreastan insülin salgılanmasını inhibe ettiği ve bunu beta-hücrelerinde membran Ca^{2+} kanallarını bloke ederek yaptığı gösterilmiştir. Düz kasların Ca^{2+} kanallarını da bloke edebildiği in vitro incelemelerde gösterilmiştir.

Antihistaminiklerin kullanıldığı yerlerde ve ayrıca, antiserotonin etkisi nedeniyle metizerjid gibi karsinoiddeki barsak belirtilerine karşı ve "dumping" sendromunda kullanılır. Mide karsinoidinde tercih edilir; bunun nedeni bu karsinoid türünde serotonin yanında önemli ölçüde histamin de salıverilmesi ve hastalık belirtilerinin bazılarından histaminin sorumlu olmasıdır. Siproheptadin, histamin H2 reseptörlerini de bloke edebilir; fakat bu etkisi pek güçlü değildir. **Migren profilaksisi** için de kullanılır.

Siproheptadin **iştahı artırır** ve kilo almaya neden olur. Anoreksia nervosa olgularının tedavisinde yararlı bulunmuştur. Bu hastalıkta blumik-olmayan alt-gruptaki hastalarda etkilidir; fakat blumik alt-gruptaki hastalarda etkisizdir, hatta kilo kaybını daha artırabilir. Siproheptadin'in iştahı artırması santral serotonerjik sistemi etkilemesine bağlı olabilir. İnsan ve bazı deney hayvanı türlerinde, ön hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını azalttığı bulunmuştur. ACTH salgılanmasını ve plazma kortizol düzeyini de azaltabilir. Bu etkisi nedeniyle bazı Cushing hastalığı olgularında kısıtlı bir terapötik yararı olabilir (bkz. 78. Konu).

Migren profilaksisi için siproheptadin'in bir kezlik erişkin dozu 4 mg'dır. Ağızdan günde 2 veya 3 kez yemek sırasında verilir; başlangıçta günde 1 mg yatarken verilir ve yemeklerde de vermek suretiyle doz giderek artırılır. Karsinoid sendromda yüksek dozda (günde 12-20 mg) kullanılır.

En sık görülen **yan tesiri** sedasyondur. Bazı kimselerde bu etkiye karşı zamanla tolerans gelişebilir. **Atropinbenzeri yan tesirleri vardır** ve **şişmanlamaya** da neden olabilir. Akut zehirlenme belirtileri, atropin'inkilere benzer.

4. Metizerjid

Kimyaca D-lizerjik asid dietilamid'dir; ilaç olarak maleat tuzu kullanılır, bir ergot alkaloidi olan ergonovin'in yarı-sentetik türevidir. Yapıca serotonin'e benzer. Serotonin 5-HT_1 ve 5-HT_2 reseptörlerini bloke eder. Gerçekte tam bir serotonin antagonisti değil, parsiyel agonistidir. Özellikle düz kaslar üzerindeki serotonin etkilerini güçlü ve kompetitif bir şekilde antagonize eder. **Kendi başına** ise güçlü serotonin-benzeri etki yapar ve bu nedenle bazı damar yataklarında (ekstra - ve intrakranyel damar yatakları gibi) vazokonstriksiyon yapar. İntrakranyel damar yatağının metizerjidin vazokonstriktör etkisine, ekstrakranyel damar yatağına göre çok daha fazla duyarlı olduğu köpeklerde saptanmıştır. İnsanda venokonstriksiyon testinde serotonin'in vazokonstriktör etkisini inhibe değil, potansiyalize ettiği görülmüştür. Antiserotonin ilaç olarak diğer ergot kaynaklı ilaçlardan daha güçlüdür. Diğer ergot alkaloidleri gibi oksitosik etkisi de vardır, fakat zayıf derecededir. Diğer bazı ergot alkaloidi türlerinden farklı olarak α-adrenerjik reseptörleri bloke etmez. Toksisitesi nedeniyle sadece, başka ilaçlara yanıt vermeyen ağır migren, küme ve diğer vasküler başağrılarının nükslerini önlemek için günde 3 kez 1-2 mg, tok karna verilir. Başlangıç dozu yatarken 1 mg'dır. Karsinoid sendromla ilişkili diyarede yüksek dozda kullanılır, tedaviye hastanede başlanılır. Diğer özelliklerine Kitabın 6. Baskı 3. Cildinde değinilmiştir (bkz. s. 2952-53). Türkiye'de pazarlanmamıştır.

5. Ketanserin

Siproheptadin gibi, serotonin'in **tam antagonisti** olan bir ilaçtır. Serotonin 5-HT_2 reseptörlerini halen tıpta kullanılan diğer serotonin antagonistlerine göre daha selektif olarak bloke eder. Ayrıca a1-adrenerjik reseptör blokörüdür; a2'lere dokunmaz. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını belirgin bir şekilde düşürür; antihipertansif etki kalıbı prazosin'inkine benzer. **Antihipertansif** olarak kullanılışına 38.Konuda değinilmiştir. **Raynaud sendromu**nda vazospazmı çözer. Serotonin'in yaptığı vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Serotonin'in, farmakolojik etkilerle ilgili kısımda değinilen vazokonstriksiyonu "amplifiye" edici etkinliğini ufak dozlarda bile ortadan kaldırır. Olağan dozlarda SSS'ni etkilemez. Ağız yolundan günde 2-3 kez 20-40 mg dozunda verilir.

6. Diğerleri

Etilendiamin türevi antihistaminikler, fenotiazin türevi nöroleptik ilaçlar, fenoksibenzamin ve diğer bazı beta-adrenerjik reseptör blokörleri (propranolol gibi), amitriptilin, nortriptilin ve imipramin gibi antidepresan ilaçlar ve verapamil gibi bazı kalsiyum antagonistleri de serotonin'in parsiyel agonisti veya tam antagonisti niteliğindeki nonselektif blokörlerdir. 5-HT_2 antagonisti ilaçlardan mianserin depresyonun, klozapin, olanzapin ve risperidon şizofreninin ve naftidrofuril periferik hastalıkların tedavisinde kullanılır; bu ilaçların serotonerjik reseptörler dışında kalan etkileri de vardır.

Buspiron: Beyinde limbik sistemdeki nöronların 5-HT_{1A} reseptörlerini aktive eder. Anksiyolitik ilaç olarak kullanılan bir serotonerjik agonisttir. Farmakolojik özelliklerine 59. Konuda değinilmiştir.

Metoklopramid ve 5-HT_3 reseptör blokörleri: Metoklopramid serotonin 5-HT_4 reseptörlerini aktive eder, fakat 5-HT_3 reseptörlerini zayıf derecede bloke eder. Ayrıca, metoklopramidin belirgin **dopaminerjik reseptör antagonisti** etkinliği vardır. Gastrokinetik ve antiemetik olarak kullanılır. Metoklopramid benzeri bir ilaç olan **sisaprid,** toksisitesi nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Metoklopramidin farmakolojik özelliklerine ve kullanılış yerlerine 98. Konuda değinilmiştir.

5-HT_3 reseptörleri selektif olarak bloke eden **ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron** ve **palonosetron** belirli antineoplastik ilaçların yaptığı emezisi önlemek için kullanılır (bkz. 36. ve 98. Konular) Alosetron irritabl kolon sendromunda ishale karşı kullanılmak üzere çıkarılmış olan bir ilaçtır. Ancak kısa bir süre sonra sebep olduğu iskemik kolit ve ölümler nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Daha sonra kısıtlı bir program içinde kullanımına izin verilmiştir. **Tegaserod** yeni geliştirilmiş bir 5-HT_4 reseptör parsiyel agonistidir. Kolonların peristaltizmini stimüle edip, kolon transit süresini kısalttığı için kabızlığın eşlik ettiği irritabl kolon sendromunun tedavisinde kullanılmak üzere piyasaya çıkarılmıştır. 65 yaşın altındaki hastalarda kronik idiyopatik konstipasyon tedavisinde de önerilmiştir. Fakat klinik araştırmalarda neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlardan dolayı 2008 yılında piyasadan çekilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **Pizotifen hidrojenmaleat müstahzarları:**
   - Sandomigran Draje (Novartis) : 0,5 mg pizotifen, 30 draje / kutu
2. **Siproheptadin hidroklorür müstahzarları:**
   - Prakten Şurup (Sandoz): 2 mg siproheptadin hidroklorür/5 ml, 240 ml şişe/kutu
   - Sipraktin Şurup (İ.E.Ulagay) : 2 mg siproheptadin hidroklorür/5 ml, 240 ml şişe/kutu
3. **Sumatriptan süksinat müstahzarları:**
   - İmigran Film Tablet (GlaxoSmithKline): 50 ve 100 mg sumatriptan süksinat, 2 tablet/kutu
   - İmigran Subject (GlaxoSmithKline): 6 mg sumatriptan süksinat/0,5 ml kartuş , 2x 0,5 ml kartuş/kutu
   - İmigran Nazal Sprey (GlaxoSmithKline): 20 mg sumatriptan süksinat/püskürtme. 2 sprey cihazı/kutu
4. **Eletriptan hidrobromür müstahzarları:**
   - Relpax Film Kaplı Tablet (Pfizer): 40 mg eletriptan , 1, 3 ve 6 tablet/kutu
5. **Naratriptan müstahzarları:**
   - Naramig Film Tablet (GlaxoSmithKline): 2,5 mg naratriptan, 2 tablet/kutu
6. **Rizatriptan müstahzarları:**
   - Maxalt Rapidisc Tablet (Merck Sharp&Dohme): 10 mg rizatriptan benzoat, 3 ve 6 tablet/kutu
7. **Zolmitriptan müstahzarları:**
   - Zomig Film Tablet (AstraZeneca): 2,5 mg zolmitriptan, 3 tablet/kutu
   - Zomig Rapimelt Tablet (AstraZeneca): 2,5 mg zolmitriptan, 2 tablet/kutu
   - Gravis Film Tablet (Sanovel): 2,5 mg zolmitriptan, 3 tablet/kutu ve 5 mg zolmitriptan, 3 , 6 ve 18 tablet/kutu
8. **Tegaserod hidrojen maleat müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

88. Konu
PEPTİD YAPILI OTAKOİDLER, GAZ OTAKOİDLER VE DİĞERLERİ

Emine Demirel Yılmaz ve S. Oğuz Kayaalp

A. Peptid Otakoidler • 1. Anjiyotensinler • 2. Kininler • 3. Endotelinler • 4. Natriüretik Peptidler • 5. Ürotensin II • B. Gaz Otakoidler • 1. Nitrik Oksid • 2. Hidrojen sülfür • 3. Karbon monoksid • C. Diğer Otakoidler • 1. Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör • 2. Epitel kaynaklı gevşetici faktör

Canlılar dünyasında hücreler arasında çok kısa mesafeli iletişimin yerel aracı molekülleri olan otakoidler içinde, peptid yapıda olanlar büyük bir yer tutmaktadır. Üzerinde yoğun araştırmalar yapılan bir konu olması nedeniyle, sürekli yeni peptid otakoidler tanımlanmakta ya da bu aktif maddelerin fizyolojik veya patolojik koşullarda yeni işlevleri ortaya çıkmaktadır. Otakoidler başlığı altında incelediğimiz bu maddeler, organizmada başka kimliklerle de karşımıza çıkabilmektedir. Otakoidleri, "yakın çevresindeki hücreleri etkileyen, hücreler arası iletişim molekülleri" olarak tanımladığımızda, bu maddelerin bazılarının bu tanımın dışında işlevlere sahip olduğunu görüyoruz. Bazı otakoidler, nöronal uyarı aşırımında bir nörotransmiter gibi ya da genel dolaşıma katılarak bir hormon gibi işlev de yapabilmektedir. Aslında bu durum hücreler arası iletişimde rol alan bir çok molekül için de söz konusudur. Peptid yapılı otakoidler organizmada birinci haberciler olarak, çok büyük bir grubu kapsarsa da, bu konu içinde yalnızca farmakolojik önemi olanlar incelenecektir.

A. PEPTİD YAPILI OTOKOİDLER

1. ANJİOTENSİNLER

Renin-anjiotensin sistemi (RAS) olarak adlandırdığımız bu sistem hakkındaki ilk bilgilerimiz 1898'de "renin"e ait ilk bulgularla ortaya çıkmıştır. 1970'lerde ise bu sistemin farmakolojik önemi anlaşılmıştır.

RAS organizmada temel olarak; kan basıncını, hücre dışı sıvı hacmini ve sıvı-elektrolit dengesini düzenler. Bu sistemde yer alan aktif maddeler olan renin ve anjiotensinler, sistemik dolaşıma karışıp bir hormon işlevi üstlenebildiği gibi, yerel etki göstererek otakoid gibi de davranabilirler. Vücutta RAS üç şekilde karşımıza çıkabilir: **(i) Hormonal renin-anjiotensin sistemi (HRAS) (genel renin-anjiotensin sistemi):** Böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerin salgıladığı renin dolaşan kanda bir alfa-2 globülin olan anjiotensinojen'den anjiotensinlerin sentezini tetikler. Bunlar Anjiotensin-I, II, III, IV ve (1-7)'dir. [A-I, A-II, A-III, AIV ve A(1-7)]. **(ii) Doku renin-anjiotensin sistemi (DRAS) (yerel renin-anjiotensin sistemi):** Vücutta kalp, damar, böbrek, böbreküstü bezi, beyin, hipofiz, göz, testis, pankreas ve mast hücrelerinde yerel olarak anjiotensinler oluşabilmektedir. DRAS'ın sistemik dolaşımdaki böbrek kaynaklı renini kullanan (**ekstrinsik**) ve kendi reninini üretip kullanan (**intrinsik**) iki bölümünün olabileceği bildirilmiştir. Kandaki aktif renin'in büyük kısmının kaynağının böbrekler olduğu, memeli deney hayvanlarında bilateral nefrektomi deneyleri ile gösterilmiştir. **(iii) Hücre içi (intraselüler) renin-anjiotensin sistemi (İRAS):** Kardiyak miyositlerde, fibroblastlarda ve damar düz kasında varlığı gösterilmiştir. Hücre içinde oluşan anjiotensinojen ve renin, İRAS döngüsünü sağlamaktadır. Bu sistemin oluşturduğu anjiotensin hücrelerde esas olarak büyüme faktörü işlevi yapar. Plazma renin ya da anjiotensin düzeyi, sadece HRAS'ın etkinlik derecesini yansıtır; DRAS ve İRAS'ın etkinliğinin bir göstergesi değildir.

Renin, bir **asid proteaz** enzimidir. Renin salgılayan hücrelerde ve plazmada renin'in inaktif öncül (prekürsör) şekli olan **prorenin**'in varlığı gösterilmiştir. Prorenin; kalikrein, plazmin ve kathepsin B gibi çeşitli proteazlarla ve Hageman faktörü gibi prokalikrein aktivatörleri ile aktive edilebilir. Renin'in plazmada yarılanma ömrü kısa (15 dakika kadar) olduğu için, renin salgılanma hızının değişmesi, anjiotensin oluşumu üzerine kısa zamanda yansır.

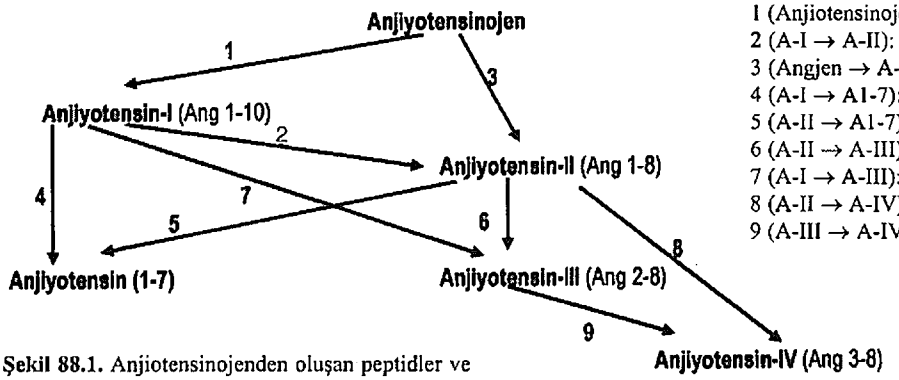
HRAS ve DRAS içinde yer alan böbrek kaynaklı renin, hormon sınıfına koyabileceğimiz proteolitik bir enzimdir. Asıl, renin etkisiyle oluşan ve genel dolaşıma karışan anjiotensinler hormon özelliği taşırlar. Öte yandan, DRAS ve İRAS'a sahip bir çok organda, doku reninleri bulunur ve bunların yerel olarak oluşturdukları anjiotensinler esas olarak otakoid görevi yaparlar.

Hormonal renin salgılanmasının kontrolü

Böbreklerde renin, glomerülde, aferent ve eferent arteriyolların girip çıktığı göbek kısmına yerleşmiş bir hücre topluluğu olan **jükstaglomerüler aparat**'tan salgılanır. Bu yapıda üç tür hücre bulunur: renin sentezleyip salgılayan **jükstaglomerüler hücreler,** modifiye tubulus epitel hücrelerinden oluşan plak şeklindeki **macula densa hücreleri** ve **modifiye interstisyel hücreler.**

Böbreklerdeki jükstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını düzenleyen intrarenal ve sistemik dört ana etken bulunmaktadır:

(i) Baroreseptör mekanizma: Renin sentezleyip salgılayan **jükstaglomerüler** hücreler **baroreseptör** niteliğine sahiptirler. Glomerüllere gelen **aferent arteriyol**lerin gerilmesi (lumen içindeki basıncın artması) ya da vazokonstriksiyonu, jükstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını azaltır; arteriyollerin gevşemesi veya gerginliğinin azalması ise; renin salgısını artırır. Bu ilişkiye kısmen jükstaglomerüler hücre membranındaki **gerilimle aktive edilen iyon kanalları** aracılık eder. Basınç azaldığında renin salgısının artması kısmen **COX–2 enziminin aktive**



1 (Anjiotensinojen → A-I): Renin, Katepsin D, Katepsin E
2 (A-I → A-II): ADE, Kimaz, Katepsin G
3 (Angjen → A-II): Kallikrein, Katepsin G
4 (A-I → A1-7): Neprilisin, oligopeptidaz, aminopeptidaz
5 (A-II → A1-7): ADE-2, karboksipeptidaz
6 (A-II → A-III): Aminopeptidaz
7 (A-I → A-III): Aminopeptidaz ADE
8 (A-II → A-IV): Katepsin C
9 (A-III → A-IV): Aminopeptidaz

Şekil 88.1. Anjiotensinojenden oluşan peptidler ve dönüşümlerde rol oynayan enzimler

edilmesi ve oluşan prostaglandinler aracılığı ile olur. Hipovolemi oluştuğunda, bu nedenle renin salgılanması fazlalaşır. Sistemik kan basıncı ya da böbrek perfüzyon basıncının artışı renin salgısını azaltırken, bunların azalması renin salgılanmasını artırır. Bazı vazodilatör ilaçlar (prostaglandinler, kininler ve glukagon gibi) böbrek kan akımını artırarak renin salgılanmasını inhibe edebilirler.

(ii) Makula densa: Distal tubulusa giren ultrafiltrat içindeki Na^+ ve Cl^- konsantrasyonunu izleyen **kemoreseptör** ya da **kemosensör** hücreler olan **macula densa** hücreleri renin salgılanmasını ultrafiltrat içindeki Na^+ ve Cl^- düzeyine, başka bir deyişle tuz alımına göre ayarlarlar. Tubulus içindeki ultrafiltratta Na^+ ve Cl^- fazlalaşır ve böylece tübüler reabsorpsiyon (sodyum/potasyum/2 klorür simportu, bkz. 48. Konu) nedeniyle makula densa hücreleri içinden geçen bu iyonların konsantrasyonu artarsa, bu hücreler jükstaglomerüler hücreleri inhibe ederek renin salgılanmasını azaltırlar. Bunların içinden geçen Na^+ ve Cl^- konsantrasyonu ile renin salgılanması arasında ters bir orantı vardır. Ancak asıl düzenlemeden Cl^- sorumludur. Filtratta Cl^- konsantrasyonu düştüğünde renin salgılanması artar. Bu artmaya prostaglandinler (PGI_2 ve PGE_2) aracılık eder; ancak **primer tetikleyici, nitrik oksid (NO)**'dir. Temel olarak Cl^- düzeyinin düşmesi bu hücrelerde bulunan nöronal nitrik oksid sentazı (nNOS) uyararak, NO artışına neden olur. NO, makula densa hücrelerinde prostaglandin üretimini katalize eden siklooksijenaz-2 enzimini (COX–2'yi) (bkz. 89. Konu) uyarır. Oluşan PGI_2 ve PGE_2 Jükstaglomerüler hücrelerde uyarıcı G proteini olan G_s'ye kenetli EP_2, EP_4 ve İP reseptörlerini uyararak, renin salgılanmasını artırır. Uzun süreli düşük sodyum diyetinin makula densa hücrelerinde NOS ve COX–2 indüksiyonu yaptığı yani bunların sentezini artırdığı saptanmıştır.

Ek olarak, maküla densa hücrelerinde ATP parçalanması sonucu ortaya çıkan adenozin, jukstaglomerüler hücrelerdeki Gi'ye kenetli A1 reseptörleri aracılığıyla renin salgılanmasını azaltabilir.

(iii) Jukstaglomerüler hücrelerin yerel baskılanması: Jükstaglomerüler hücrelerde Gq'ya kenetli reseptörlerin yerel aktif maddelerle aktivasyonu sonucu artan, hücre içi serbest kalsiyum iyonu, renin salgılanmasını inhibe eder. Anjiotensin-II'nin AT_1 reseptörü aracılığıyla ve hücre dışı ATP'nin P2Y reseptörleri aracılığıyla renin salgılanmasını azaltması bu mekanizma ile gerçekleşir **(kısa kangallı negatif geribeslem/feedback).**

(iv) Sempatik sinir sistemi: Sempatik sinirlerden ve adrenal medulladan salgılanan katekolaminler jükstaglomerüler hücrelerde Gs'ye kenetli reseptörleri uyararak renin salgısını artırırlar. Kan basıncının düşmesi sinus karotikus ve aorta yayındaki baroreseptörlerden başlayan **baroreseptör refleks yayı** üzerinden refleks sempatik stimülasyon yapar (**uzun kangallı negatif geribeslem/feedback**). Böbreklerde sempatik denervasyon yapılması ya da jukstaglomerüler hücrelerdeki $beta_1$–adrenerjik reseptörlerin ilaçlarla bloke edilmesi renin salgılanmasını azaltır. Sempatik sinir sistemini, daha üst düzeylerde etkileyen sempatolitik ilaçlar da aynı etkiyi oluştururlar. **Kan basıncının çeşitli nedenlerle düşmesi,** sözü edilen baroreseptörleri deaktive ederek sempatik aşırı etkinlik oluşturur ve renin salgılanmasını artırır.

Genel olarak, jükstaglomerüler hücrelerde sAMP (siklik adenozin mono fosfat) artışı renin salgılanmasında artışa; sAMP azalması ya da hücre içi serbest kalsiyum iyonu artışı renin salgısının azalmasına; yol açarlar.

Anjiotensinler

Böbreklerden kana salıverilen renin veya doku reninleri, anjiotensinojenden 10 amino asidlik bir bölümü koparır ve bir dekapeptid olan A-I'i oluştururlar.

Genel dolaşımda A-I, **anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE, kininaz II, peptidil dipeptidaz; ACE)** adı verilen enzim tarafından A-II'ye dönüştürülür. Dönüşüm, A-I'den iki amino asidin koparılması suretiyle olur. Böylece oluşan A-II bir **oktapeptid**dir. A-I'in çeşitli yapılar üzerindeki etkinliği, A-II ve A-III'e göre zayıftır ve bu madde esas olarak A-II'ye dönüştükten sonra etkinlik kazanır.

ADE damar endotel hücreleri tarafından üretilen ve hücre zarına yerleşmiş olan bir enzimdir. Özellikle akciğer damar yatağında yoğun olarak bulunur. Böbrekte glomerüllerin endotelinde, jükstaglomerüler aparatta ve proksimal tubulusların apikal yüzünde de bulunur. Ayrıca kalp ve beyin damar yataklarında da ADE vardır. Ancak anjiotensinlerin oluşumunu sağlayan başka enzimlerin varlığı da bilinmektedir. **Kathepsin G** ve **kimaz** enzimleri de A-I'in A-II'ye dönüşümünü sağlarken; katepsin G ve kallikrein, anjiotensinojenden A-II oluşumunu doğrudan yapabilmektedir (Şekil 88.1).

TABLO 88.1
AT_1 ve AT_2 reseptörlerin aracılık ettiği işlevler

AT_1 reseptörler
Vazokonstriksiyon
Renal sodyum reabsorpsiyonunda artma
Damar düz kası proliferasyonu
Inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu
Kardiyak hipertrofi
Kardiyak kontraksiyon (kalbin kasılma gücünün artması)
Aldosteron sentezi ve salgılanması
Vazopresin salgılanmasında artma
Böbrek kan akımının azalması
Böbrekten renin salgılanmasının inhibisyonu
Periferik sempatik aktivitede artma
Santral sempatik aktivitenin düzenlenmesi
Santral ozmotik kontrol
Hücre-dışı bağ dokusu oluşumu
Oksidatif stres
Endotel işlev bozukluğu
AT_2 reseptörler
Vazodilatasyon
Renal sodyum reabsorpsiyonunda azalma
Mitogenezisde azalma
İnflamasyonda azalma
Miyosit hipertrofisinde azalma
Kardiyak fibroziste azalma
Fötal doku gelişimi
Apoptozis

ADE ek olarak, bir **plazma kinini** olan bradikinin'den iki amino asid koparark onu inaktive eder. ADE'ye, **kininaz II** adının da verilmesinin nedeni budur. Bradikinin'in enzime afinitesi, A-I'den daha fazladır. ADE'nin vazoaktif peptidlerden başka substratları da vardır. Insülin'in beta zincirini hidroliz eder ve P maddesinin ("substance" P) yıkımını sağlar.

Plazma ve bazı dokularda bulunan çeşitli peptidazlarla A-I ya da A-II'den, **A-III** diye adlandırılan etkin bir anjiotensin türü de sentezlenir. A-III'ün aldosteron salgılatıcı etki gücü, A-II'ninkine eşittir; fakat kan basıncını artırıcı, vazopressin salgılatıcı ve adrenal medullayı uyarıcı etkisi daha fazladır.

Diğer bir anjiotensin türü **anjiotensin heptapeptid** yani **A(1-7)**'dir. A(1-7) bazı peptidazlarla A-I'den ve ADE-2 aracılığıyla A-II'den sentezlenir. Damar gevşetici, prostaglandin ve NO salıverilmesini artırıcı; vazopresin salgılanmasını artırıcı ve ayrıca endotelyal progenitör hücrelerin çoğalmasını uyarıcı etkileri tanımlanmıştır. Antihipertansif, antihipertrofik, antifibrotik, antitrombotik etkinliği nedeniyle; A(1-7), A-II'nin endojen fizyolojik antagonisti gibi davranır.

Anjiotensin-IV (A-IV), A-II ve A-III'den sentezlenebilen başka bir çeşit anjiotensindir. Beyinde bilişsel işlevlerde, renal metabolizmada, kardiyovasküler hasarda önemli düzenleyici rollerinin olduğuna dair bulgular ortaya konmuştur. A-IV kardiyak fibroblastların, endotel ve damar düz kası hücrelerinin çoğalmasını ve büyümesini de düzenler.

Anjiotensin reseptörleri

Anjiotensinler hedef hücre membranında bulunan çeşitli **anjiotensin (AT) reseptörlerini** uyararak etkilerini oluştururlar. A-II ve A-III, AT reseptörleri üzerinden etkilerini gösterirler. A(1-7)'nin kendine özgü Mas reseptörü vardır. A-IV'ün reseptörü ise İRAP (insulin regulated amino peptidase receptor) diye adlandırılmıştır.

AT reseptörlerin farklı özellikler gösteren iki tipi tanımlanmıştır: AT_1 ve AT_2. **(i) AT_1 reseptörler;** damar düz kası, böbrek, kalp ve adrenal kortekste, karaciğer, adrenerjik sinir uçlarında ve beynin bazı bölgelerinde egemen olan reseptörlerdir. Anjiotensinin fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin çoğuna AT_1 reseptörleri aracılık eder. Bunlar, G proteini ile kenetlenen reseptör (GPKR) tipi reseptörlerdir (bkz. 9. Konu). AT_1 reseptörleri birincil olarak $G_{q/11}$ türü G proteinine kenetli olmakla birlikte; $G_{12/13}$ ve G_i türlerine de kenetlenebildiği gösterilmiştir. Ancak kenet temel olarak, G_q üzerindendir ve fosfolipaz C beta'nın (PLCβ) aktivasyonu sonucu; inositol 3 fosfat (İP3) ve diasilgliserol (DAG) oluşumuna yol açar. İP3 hücre içi depolardan kalsiyum salıverilmesine, DAG ise protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna neden olur. Gq keneti ayrıca fosfolipaz A_2, fosfolipaz D ve mitojenle aktive edilen kinazların (MAPK) aktivasyonuna da yol açabilir. G_i keneti hücre içi cAMP düzeyinin azalmasına neden olur. Ek olarak, AT_1 reseptörlerinin G_i ve $G_{12/13}$ ile kenetlenmesi sonucu, tirozin kinazların ve küçük G proteinlerinin aktivasyonu da söz konusu olabilir.

AT_1 reseptörlerin uyarılması damar düz kası, endotel hücreleri ve kardiyomiyositlerin büyümesine ve bölünmesine yol açar. Bu reseptörlerin uyarılması, endotel, damar düz kası ve fibrositlerde NADPH oksidaz enzimini aktive eder ve süperoksid radikal üretiminin artışına neden olarak, **oksidatif stres** yaratır. Bu mekanizma uzun süreli aşırı RAS etkinliğinin söz konusu olduğu patolojik olaylarda endotel işlevinin bozulmasından sorumlu tutulmaktadır.

(ii) AT_2 reseptörler üzerinde A-II ve A-III'ün etki gücü eşittir. Fötal dokularda yoğun olarak bulunurlar. Yetişkinde adrenal medulla, uterus düz kası, overler, damar endoteli ve beyinin bazı bölgelerinde yerleşim gösteren reseptörlerdir. Ancak, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi bazı patolojik durumlarda etkinliği artar. Bu reseptörün aktivasyonu sonucu, G proteinlerine (G_i ve G_o) bağımlı ya da bağımsız etkiler ortaya çıkabilir. Fosfoprotein fosfatazların uyarılması, hücre zarındaki K^+ kanallarının aktivasyonu, Ca^{++} kanallarının blokajı; AT_2 reseptörlerin uyarılması sonucu gözlemlenebilir. AT_2 reseptör uyarısı hücre büyüme ve bölünmesini inhibe eder, apoptozisi artırır. Ek olarak kalp, damar ve böbreklerden NO ve PGI_1 gibi damar genişletici otakoidlerin salıverilmesine neden olur. AT_2 reseptör geni silinmiş farelerde hipertansiyon gelişir ve AII'nin hipertansif etkisi artar. Aslında AT_2 reseptörler, AT_1 reseptörlerin doğal fizyolojik antagonisti gibi davranırlar. Özellikle kardiyovasküler sistemde AT_1 ve AT_2 reseptörlerinin dengesi ve birbiriyle ilişkisi önem taşımaktadır. AT_1 ve AT_2 reseptörlerin aracılık ettiği anjiotensin etkileri Tablo 88.1'de gösterilmiştir.

Fizyolojik ve farmakolojik etkileri

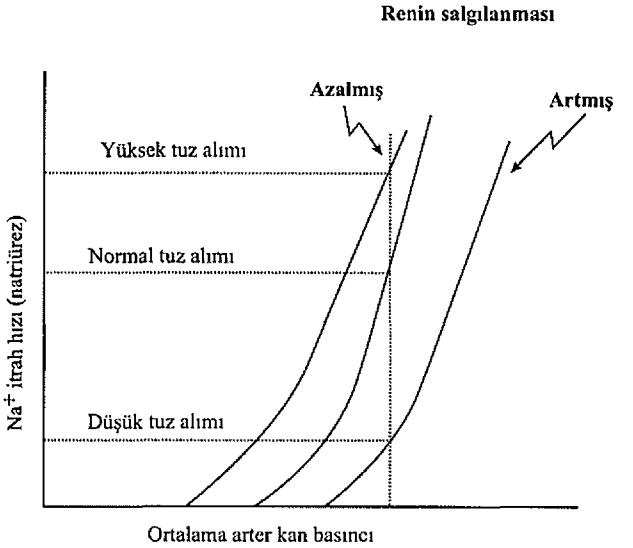
Anjiotensinler içinde fizyolojik ve farmakolojik etkileri en fazla incelenen A-II'dir.* Bu maddenin kalp, damar ve adrenal kortekse üzerine olan etkileri daha çok önem taşır.

Kardiyovasküler sistem: Anjiotensin kardiyovasküler sistemde sistemik kan basıncını yükseltici etki gösterir. Kan basıncını yükseltici etkilerini hızlı ve yavaş etkileriyle akut ve kronik fazda gerçekleştirir. Hızlı akut etkilerine, doğrudan damarları kasıcı, kalp kasını kasıcı, kalp hızını ve sempatik tonusu artırıcı etkileri aracılık eder. Yavaş etkileri; renal işlevlerin etkilenmesi, aldosteron salgısının uyarılması, hipertrofi ve "remodeling" sonucu ortaya çıkar.

Anjiotensin güçlü bir **vazokonstriktördür.** Eşit etkinlik gösteren molar konsantrasyonlarının karşılaştırılması ile, anjiotensinin kan basıncını yükseltici etki gücünün noradrenalininkine göre yaklaşık 40 kez daha fazla olduğu saptanmıştır. Özellikle **arteriyolleri ve prekapiler sfinkterleri** büzmek suretiyle total periferik damar direncini artırır ve böylece **kan basıncını** yükseltir. Venüller ve venler üzerindeki büzücü etkisi zayıftır. Özellikle cilt, böbrek ve diğer bazı organların damar yataklarında güçlü vazokonstriksiyon yapar ve onların kan akımım azaltır. Akciğer damar yatağındaki büzücü etkisi oldukça zayıftır. **Böbreklerdeki aferent ve eferent arteriyoller,** anjiotensin'in büzücü etkisine çok duyarlı olan damar bölümleridir. Intravenöz olarak uygulanan anjiotensin, diğer damar yataklarını etkilemeyen ve kan basıncını yükseltmeyen dozlarda bile renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve sodyum itrahmda belirgin azalma yapar. **Eferent arteriyoller** anjiotensine aferent arteriyollardan daha duyarlıdır. Anjiotensin bu nedenle eferent arteriyolleri, aferent arteriyollere göre daha fazla büzer ve glomerül-içi (intraglomerüler) basıncı artırır. Anjiotensin dokularda postkapiler venüllerin endotel hücrelerini büzerek hücrelerarası porusları açar ve böylece **"kapiler permeabilite"yi artırır.** Ekstraselüler sıvıyı ve lenf akımını artırır.

Anjiotensinler, kalp üzerinde doğrudan **pozitif inotrop ve kronotrop etki** yaparlar. Uzun sürede anjiotensin etkisiyle kalpte ve damarlarda **hipertrofi ve "remodeling"** gelişebilir. Kardiyak miyositler, damar düz kası hücreleri ve fibrositler; A-II etkisiyle **hipertrofi, proliferasyon ve migrasyon gösterebilirler.** Ayrıca **hücreler arası bağ dokusunun artışı** da söz konusudur. Kardiyovasküler sistemde ortaya çıkan bu etki, protoonkogenler ve büyüme faktörlerinin ekspresyonundaki artışa bağlanmaktadır.

Sinir sistemi: Anjiotensinler sempatik sinir sistemini, **santral sinir sistemi ve periferik sinirler düzeyinde** etkilerler. İntravenöz olarak ya da vertebral arter içine injekte edildiğinde bulbusta area postremayı etkileyerek **santral sempatik stimülasyona** neden olur. **Periferde** adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini kolaylaştırır. Noradrenalin sentezini artırır. Adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin geri-alımını inhibe eder. Sempatik gangliyonlarda kolinerjik impuls aşırımını kolaylaştırır. Adrenal



Şekil 88.2. Renal basınç (veya ortalama arteriyel basınç)–natriürez ilişkisi/eğrisi ve renin–anjiotensin sistemi ile ayarlanması

medulladaki kromafin hücrelerden katekolamin salgılanmasını artırır. Santral sinir sistemi üzerindeki diğer bazı etkileri de kan basıncını yükseltici etkiye katkıda bulunur. Anjiotensin "vazomotor merkez" üzerindeki etkisiyle baroreseptör refleks yayının duyarlığını azaltır. Anjiotensinin üçüncü ventrikül içine ya da ön hipotalamusta beyin dokusu içine injeksiyonu, su içmeyi artırır **(dipsojenik etki);** bununla birlikte **sodyum iştahı** (tuzlu yeme isteği) artar, bu etkiler AT_1 reseptörler aracılığı ile olur. Anjiotensin ayrıca, hipofizden **vazopresin ve ACTH salgılanmasını** da artırır.

Böbrekler: Anjiotensinin böbrekler üzerine aldosteron, vazopresin ve sempatik sistem aracılığı ile yaptığı dolaylı etkilerin dışında, doğrudan etkileri de vardır. İdrar itrahını azaltması; renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltılmasına ve ayrıca renal tübüllere doğrudan etkisiyle Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonunu artırmasına bağlıdır. Anjiotensin proksimal tübülde Na^+/H^+ değiş-tokuşunu etkileyerek Na^+, Cl^- ve bikarbonat reabsorpsiyonunu arttırır. Henle kulpunda ise Na-K-2Cl^- simportunu uyararak; tuz tutulmasına neden olur. Anjiotensinler renal hemodinamiği de değiştirirler. Renal vazokonstriksiyon yanında böbrekte sempatik etkinliği artırması da renal işlevleri etkiler. **Jukstaglomerüler aparatta** renin salgılayan hücreler sempatik innervasyona sahiptirler ve sempatik sinirler ucundan salıverilen noradrenalin, bu yapıyı oluşturan hücrelerin beta-1 reseptörlerini etkileyerek renin salgısını artırır.

Adrenal korteks: Adrenal korteksin zona glomerulosa'sındaki aldosteron sentez eden hücreler, **vücutta anjiotensin etkisine en duyarlı hücre tiplerin**den birini oluşturlar. A-II ve A-III, kan basıncıcını etkileyemeyecek kadar **ufak dozlarda** bile aldosteron sentezini ve salgılanmasını artırır. A-II ve A-III aldosteron salgılanmasının **en güçlü uyaranı ve düzenleyicisidir.** Hiponatremi ve hiperkalemi, aldosteron salgılayan hücrelerin anjiotensinlere duyarlığını artırır. Aldosteron distal tübül ve toplayıcı kanalları etkileyerek, Na+ tutulmasına ve K+, H+ atılmasına neden olur.

*Oktapeptid anjiotensin'e (Ang 1-8), anjiotensin II denilebileceği gibi sadece anjiotensin denildiğinde de AII anlaşılır.

Kan basıncının sodyum alımına bağlı olarak düzenlenmesi: HRAS'ın etkinlik derecesini düzenleyen en önemli fizyolojik dış etken, diyetle alınan **günlük sodyum miktarıdır.** Anjiotensin diyetle alınan günlük Na^+ miktarına göre böbreklerden Na^+ itrah hızını düzenleyerek, Na^+ alımının kan basıncını değiştirmesini (örneğin aşırı alımın kan basıncını yükseltmesini ve çok düşük alımın basıncı düşürmesini) engeller. Na^+ alımı arttığında, hipervolemi (dolaşımda hacim genişlemesi) olur, başlangıçta kan basıncı kısa bir süre artar, renin salgısı ve kandaki anjiotensin düzeyi azalır. Na^+ alımı azaldığında ise bunun tersi olur. Kan basıncı yükseldiğinde ona paralel olarak renal kan basıncı da artar ve **basınç diürezi olur** ve **natriürez de artar.** Kan basıncının ve renal basıncın azalması ise diürezi ve Na^+ itrah hızını azaltır. Bu ilişkiye **renal basınç-diürez veya renal basınç-natriürez ilişkisi denilir** ve Şekil 88.2'deki eğriye uyar. Na^+ alımı arttığında renin salgılanma ve anjiotensin düzeyi azalır ve eğriyi sola kaydırır. Basıncın natriüreze etkisi artar. Böylece anjiotensin ortalama kan basıncı değişmeksizin daha fazla Na^+ atılmasını sağlar. Na^+ alımı azaldığında renin salgılanması ve anjiotensin düzeyi artar ve eğri sağa kayar; böylece basıncın natriüreze etkisi azalır. Sonuçta ortalama kan basıncı değişmeksizin Na^+ tutulması sağlanır. RAS etkinliğini değiştiren ilaçlar bu dengelemeyi bozarlar ve sodyum alımındaki değişmenin arteriyel kan basıncına belirgin bir derecede yansımasına neden olurlar.

Hücre proliferasyonu: Anjiotensinin hücre büyüme ve bölünmesi (kısaca hücre proliferasyonu) üzerine olan etkileri nedeniyle uzun sürede doku ve organlarda **hipertrofi** ve **fibrozis** gelişir. Organlarda yapısal değişiklikler oluşturur. Bu, hem hemodinamik etkilerine bağlı olarak dolaylı yoldan; hem de hücreler üzerine doğrudan etkileriyle gerçekleşir. Anjiotensin'in hücre büyüme ve bölünmesini uyarıcı **(mitojenik)** özelliği damar düz kası, kalp kası, böbrekte glomerüllerde ve diğer bazı tür hücrelerde gösterilmiştir. Deneysel incelemelerde bu etkinin anjiotensin'in uzun süre uygulanması ile de **presör etkiden bağımsız** olarak meydana geldiği bulunmuştur. Bu etkisini protoonkogen ekspresyonunu, büyüme faktörlerini, hücre dışı bağ doku sentezini artırarak gerçekleştirir. Anjiotensin'in kalp ve damar sisteminde hipertrofi yapıcı etkisi; losartan ve diğer anjiotensin reseptör blokörlerinin ve ADE inhibitörlerinin uzun süre uygulanmaları sonucu önlenebilir ya da oluşmuşsa düzeltilebilir. Sempatolitik ilaçlar, yükselmiş kan basıncını düşürdükleri halde, hipertrofiyi geriye döndürmezler. Anjiotensin **mitojenik etkisiyle**, damar ve miyokard lezyonlarından sonra (miyokard infarktusundan sonra olduğu gibi) meydana gelen **"remodeling"** (doku kitlesinin yeni kalıba göre dağılımı) olayına da katkıda bulunur.

Proinflamatuvar etki: Anjiotensin'in proinflamatuvar (iltihap olayını artırıcı veya iltihaba yatkınlık yaratıcı) etkisi de tanımlanmıştır. Monosit ve makrofajların aktivasyonunu ve dokuya geçişini uyarır; iltihabi reaksiyonu kamçılıyabilir. Proinflamatuvar etkide dokuda endotelin-1 ve süperoksid anyon üretimini artırıcı etkilerinin katkısı da vardır. Ayrıca endotelin-1 ve süperoksid anyonunun üretimini artırıcı etkileri hem akut hem de kronik fazda kardiyovasküler sistemi etkiler.

Patolojik olaylardaki rolleri

RAS vücutta hücre dışında bulunan sıvı hacmini, sıvı-elektrolit dengesini ve kan basıncını düzenleyerek; organların kan dolaşımının (kan perfüzyonunun) optimal düzeyde sürdürülmesine katkıda bulunur. Bu sistem dolaşımın kısa ve uzun süreli homeostazını sağlayan en önemli mekanizmadır (bkz. 38. Konu). Ancak fizyolojik koşullarda organ işlevlerini optimal düzeyde sürdürmek için çalışan bu sistemin bazı durumlarda **maladaptif veya uygunsuz aktivasyonu** patolojik değişiklikler oluşturur. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemilerde oluşan aterogenezis, kısmen RAS'ın patolojik aktivasyonuna bağlanmaktadır.

Esansiyel hipertansiyon olgularının çoğunda, kan renin düzeyi artmaz. Bir incelemede olguların %55'inde plazma renin etkinliğinin normal olduğu ve %30'unda azalmış bulunduğu saptanmıştır. Olguların ancak %15 kadarında renin etkinliğinin yükseldiği görülmüştür; fakat plazma renin etkinliğinin değerlendirilmesinde 24 saatlik idrardaki tuz miktarına göre düzeltme yapılırsa plazma renin etkinliği yüksek olanların oranı %25'e çıkar. Insanda **renovasküler hipertansiyon** olgularında ve deney hayvanlarında böbrek arterlerini daraltmak suretiyle yapılan deneysel renal hipertansiyonda renin yükselmiştir.

Damar çeperindeki DRAS ve İRAS'ın ateroskleroz gelişmesi sırasında iltihap dokusunun oluşmasına katkıda bulunduğunu gösteren dolaylı kanıtlar, deney hayvanlarında yapılan deneysel iltihap üzerindeki incelemeler sırasında elde edilmiştir.

Gebelik sırasında plazma renin düzeyleri yaklaşık 2 kat artar. Ancak, damar düz kaslarının anjiotensin ve diğer maddelerin vazokonstriktör etkisine duyarlığı azalır. Eklampside plasentada DRAS'ın aktive olduğu ve AT_1 reseptörlere agonistik etkili otoantikorların gebe plazmasında varlığı tespit edilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında renin yükselir; bunlarda oluşan aşırı su içmenin (aşırı susamanın) buna bağlı olduğu saptanmıştır.

Tümör büyümesi ve metastazının anjiotensin ile ilişkisi ortaya konmuştur. Tümör dokusunda DRAS etkinliği saptanmıştır. Anjiotensinin; hücre proliferasyonu, **anjiojenezi (yeni damar oluşumunu) ve inflamasyonu** artırarak malign hücre çoğalmasını ve metastazı artırdığı, düşünülmektedir.

Tedavi yaklaşımları

Anjiotensin oluşumunu ya da etkisini engellemek, esas olarak aşağıdaki şekillerde mümkün olabilir:

(i) Renin'in inhibe edilmesi: Renin'i inhibe eden maddelerden biri, bir pentapetid olan **pepstatin**'dir. Renin inhibitörü olarak geliştirilen ve peptid yapılı olmayan ilk ilaç **aliskiren** hipertansiyonda kullanılmaya başlanmıştır (bkz. 38. Konu). Aliskiren, reninin aktif bölgesine anjiotensinojenden daha yüksek affinite ile bağlanarak, anjiotensinojenden A-I sentezini engeller.

(ii) Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibisyonu: Non-peptid inhibitörler olan kaptopril ve enalapril ile onlara göre daha uzun etkili olan benazepril, fosinopril, kinapril, lizinopril, moeksipril, perindopril, silazapril, tran-

dolapril ve ramipril bu enzimi inhibe ederek A-I'in ve AII'ye dönüşmesini engellerler; plazma ve dokularda anjiotensin-II düzeyini düşürürler. Aldosteron salgılanmasını azaltırlar; renin salgılanmasını feedback mekanizmayı aktive ederek artırırlar (bkz. 38. Konu). ADE inhibitörleri güçlü vazodilatör otakoidler olan **bradikinin ve kalidin ("kallidin")'in yıkılmasını** inhibe ettiklerinden, plazmada bradikinin ve dokularda kalidin düzeyini yükseltirler; bu kininler aracılığıyla nitrik oksid, EDHF ve prostasiklin salıverilmesini uyarırlar. Ek olarak, A-II'nin NADPH oksidazı aktive edici etkisi ortadan kalktığı için, serbest radikal düzeyini azaltırlar. Hipertansiyon olgularında kullanımları sonucu gözlenen yararlı etkilerinden bazılarının (örneğin kalpte ve arter çeperindeki hipertrofinin engellenmesi), **kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak** ortaya çıktığı ve yukarıda sayılan diğer etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir.

ADE inhibitörlerinin glukoz metabolizması üzerine etkileri de hayvan deneylerinde tanımlanmıştır. Insüline duyarlılığı artırırlar; bunu bradikinini ve ardından nitrik oksidi artırarak yaptıkları düşünülmektedir. Ancak bu noktada telmisartan'ın özel bir yeri vardır. Bu ilaç RAS'den bağımsız olarak, glukoz ve lipid metabolizmasında rol alan enzimlerin gen aktivitesini düzenleyen, PPAR-gammayı yani peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptörgama'yı ("peroxisome proliferator activated reseptor gamma") aktive ederek; antidiyabetik etkinlik gösterir. Deney hayvanlarında elde edilen bu sonuçların insanda klinik bakımdan anlamı halen belli değildir.

ADE inhibisyonu anjiotensin oluşmasını ileri derecede azaltırsa da tamamiyle önlemez; çünki, önceden belirtildiği gibi, A-II oluşumunu sağlayan başka enzimler ve paralel sentez yolakları da vardır ve bunlar ADE inhibitörü ilaçlardan etkilenmezler.

ADE inhibitörleri esansiyel hipertansiyonda, konjestif kalp yetmezliğinde, akut miyokard infaktüsünde, ateroskleroti damar hastalıklarında, böbrek yetmezliğinde, yüksek riskli kardiyovasküler hastalıklarda, sklerodermanın renal krizinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır.

Bu grup ilaçların farmakolojisine, diğer özelliklerine ve kullanılışlarına 38. Konuda antihipertansif ilaçlar, 41. Konuda myokard infarktusunda kullanılan ilaçlar ve 42. Konuda konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçlar bağlamında değinilmiştir.

(iii) Anjiotensin reseptörlerinin bloke edilmesi (anjiotensin reseptör blokörleri): Bu tür blokörlerden ilk ortaya çıkan maddeler peptid yapılı maddeler olmuştur. Ancak bunların ağız yoluyla kullanımı mümkün olmadığı için, klinik kullanıma girememişlerdir. Peptid-olmayan antagonist **losartan,** ilk ortaya çıkan maddedir ve AT_1 reseptörlerine yüksek afinite gösterir ve onları seçici olarak bloke eder. Daha sonra kandesartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan, valsartan ve eprosartan geliştirilmiştir. Peptid-olmayan blokörler esansiyel hipertansiyonda (bkz. 38. Konu), konjestif kalp yetmezliğinde (bkz. 42. Konu), diyabetik nefropatide, bazı kronik renal yetmezlik şekillerinde, inme profilaksisinde, portal hipertansiyonda tedavi amaçlı kullanılmaktadır.

Son zamanlarda ADE inhibitörleri, AT_1 reseptör blokörleri ve aliskiren'in farklı kombinasyonlarda birlikte kullanımının daha etkili olabileceğini ileri süren çalışmalar da yapılmıştır. Ancak, bu kombine tedavilerin etkinliği tartışmalıdır.

(iv) Anjiotensin aşıları: A-I ve A-II'ye karşı geliştirilen aşıların hipertansiyonda kullanımı için klinik faz çalışmaları sürmektedir.

2. KİNİNLER

Vücudumuzda bulunan **kinin peptidler,** kalabalık bir peptid ailesinin üyesidirler. Biyolojik önemi olan bir çok kinin peptidi vardır. Kininler, ilk bulundukları ve etkilerinin biyoeseyle değerlendirildiği geçen yüzyılın ortalarında barsak üzerindeki kasıcı etkilerinin yavaş ya da hızlı gelişmesine göre, **bradikininler** (yavaş kininler) ve **taşikininler** (hızlı kininler) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bu sınıflandırma dışında kalan ve çeşitli memeli dokularından elde edilen kininler de vardır; bunlar 23 ya da 24 amino asidli büyük moleküllü kininler olan lökokininler ile kolostrokinin ve benzerleridir.

Bradikininler grubunda insan ve diğer memelilerden elde edilen ve yapıca birbirine çok benzeyen üç kinin vardır; bunlar **bradikinin, kalidin (lizil-bradikinin) ve metionil-lizil-bradikinin**'dir. Taşikininler, kaynaklarına göre, (i) Yumuşakça taşikinin'i olan elodoizin, (ii) Amfibi taşikininleri olan fizalemin, kasinin ve benzerleri ve (iii) Memeli taşikininleri olan **P maddesi, nörokinin A, nörokinin B, hemokinin-1, endokinin A, endokinin B, nöropeptid K, nöropeptid gama** olarak adlandırılmıştır. Ancak **P maddesi** üzerinde yapılan yoğun çalışmalar onun bir otakoidden çok, **nöromediyatör** ve **barsak hormonu** olduğunu göstermiştir. Bu nedenle P maddesini otakoidler arasında bir kinin türü olarak sınıflandırmanın bu gün için sadece tarihsel değeri vardır. **Kapsaisin** (acı biber alkaloidi) periferde ağrı ile ilişkili aferent sinir uçlarından, P maddesi ve onun ko-transmiteri olan diğer peptidleri boşaltır. Salıverilen P maddesi vazodilatasyon ve barsakta spazm yapar, spazm doğrudan düz kas kasıcı etkiye ve barsak çeperindeki intramural (çeper-içi) kolinerjik nöronlardan asetilkolin salıverilmesinin artırılmasına bağlıdır. Bronşları büzer. P maddesi ve diğer memeli taşikininleri, santral sinir sistemi nöromediyatörleri arasında 54. Konuda ayrıntılı olarak belirtilmişlerdir.

Periferik aferent sinir uçlarında (aferent C lifleri gibi) ve bunların omurilik arka boynuzundaki santral uçlarında P maddesi ve yukarıda adı geçen iki memeli taşikinini ile birlikte, **kalsitonin geni ile ilişkili peptid** (CGRP, "calcitonin gene related peptide") de bulunur (bkz. 64. Konu). Memeli taşikinleri olan P maddesi, nörokinin A ve nörokinin B, nöronlardaki ve efektör hücrelerdeki etkilerini kendilerine özgü ayrı reseptörler aracılığı ile yaparlar. Bu reseptörlere sırasıyla **NK-P** (ya da NK1), **NK-A** (ya da NK2) ve **NK-B** (ya da NK3) reseptörleri adı verilmiştir. CGRP, etkisini CGRP1 ve CGRP2 **reseptörleri**ni uyarmak suretiyle yapar.

Bu bölümde organizmada çok sayıda bulunan kinin peptidlerinden, yalnızca insan ve diğer memelilerde en fazla incelenen ve fizyolojik önemi olan, kalikrein-kinin sistemine giren iki peptid (bradikinin ve kalidin) incelenecektir.

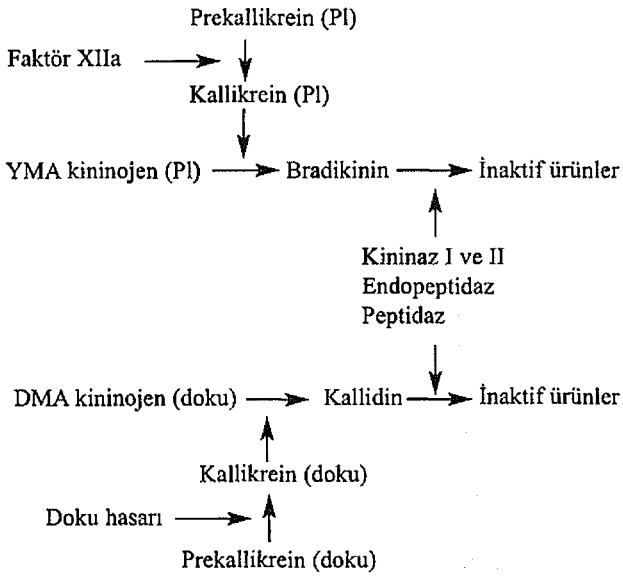
KALİKREİN–KİNİN SİSTEMİ

Bu sistem, plazma ve dokuda oluşan ve birbirini etkileyebilen iki alt-bölümden oluşur: bradikinin ve kalidin. Kalikrein-kinin sistemi; prostaglandin sistemi, renin-anjiotensin sistemi, pıhtılaşma sistemi ve fibrinoliz sistemi ile yakın ilişki gösterirler.

Kininlerin memelilerde en yaygın oluşanı **bradikinin** (9 amino asidli, **nanopeptid**) ve **kalidin** (10 amino asidli, **dekapeptid**)'dir. Bradikinin adı, kobay ileumunu, histamine oranla biraz **daha yavaş bir şekilde kastığı için** verilmiştir. Başlangıçta bu iki peptidin aynı madde olduğu sanılmıştır, daha sonra yapıları arasındaki fark anlaşılmıştır.

Kininler, plazma ve dokularda **kininojenler** adı verilen öncül (prekürsör) peptidlerin, kalikreinler tarafından hidrolizi sonucu oluşurlar (Şekil 88.3). İnsan plazmasında boyutları bakımından farklı iki tür kininojen bulunur: **(i) Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (YMAK), (ii) Düşük molekül ağırlıklı kininojen (DMAK).**

Kalikrein (kalidinojenaz) adlı enzim ilk olarak insan idrarından elde edilmiştir. İdrardaki kalikrein'in kaynağı konusunda o zaman yapılan incelemelerde, bu enzimin pankreasta bulunduğu görülmüştür. Bu nedenle, yunanca pankreas anlamına gelen kallikreas sözcüğüne göre adlandırılmıştır. Ancak idrardaki kalikrein'in kaynağının pankreas değil böbrek tubulus hücreleri olduğu daha sonra anlaşılmıştır. Bu enzimin başlıca **plazma kalikreini ve doku kalikreini** olmak üzere **iki türü** vardır. Kalikreinlerin plazma ve dokularda inaktif öncüller olan **prekalikreinler** şeklinde bulundukları gösterilmiştir. **Üçüncü kallikrein gen ürünü** yalnızca prostatta bulunmaktadır. Bu madde "prostat spesifik antijen" (PSA) olarak adlandırılır ve prostat patolojilerinde bu maddeden tanı amaçlı olarak yararlanılır. Prostat hipertrofisi ve kanserinde kandaki düzeyi yükselir.



Şekil 88.3: Kininojenlerden bradikinin (yukarda) ve kalidin (aşağıda) oluşumu ve inaktivasyonları ile bunları katalize eden faktör ve enzimler. Pl: plazma (diğer kısaltmalar için metne bakınız).

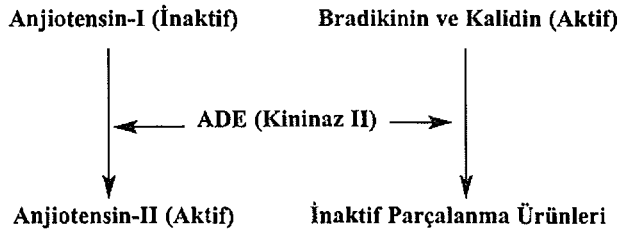
Prekalikrein'in kalikrein'e dönüşerek aktive edilmesi, plazmada **Hageman faktörü (Faktör XII)** ve iskemide olduğu gibi **düşük doku pH'si** tarafından tetiklenir. Hageman faktörü plazmada inhibe edilmiş durumda bulunur. **Hageman faktörünün aktivasyonu,** sadece kalikrein-kinin sistemini değil, aynı zamanda **kan pıhtılaşması, kompleman reaksiyonları** ve **fibrinoliz** gibi diğer **sistemleri** de aktive eder (bkz. 45. Konu). Kalikrein'e dönüşme plazmada makroglobülin III ve C-1 **inaktivatörü** gibi inhibitörlerle baskı altında tutulur.

Kininojenlerden **doku kalikreinleri** ile dokularda oluşturulan kinin, **kalidin**dir; **plazmada** ise **plazma kalikreini** tarafından **bradikinin** oluşturulur (Şekil 88.3). Kininler plazmada ve dokularda çeşitli enzimler tarafından yıkılarak saniyeler içinde hızlı inaktive edilirler. Bu enzimlerden en önemlileri birer karboksipeptidaz olan **kininaz I ve kininaz II**'dir. Kininaz II, aynı zamanda **anjiotensin dönüştürücü enzim**dir ve daha önce belirtildiği gibi, damar endotelinde bulunur ve en fazla akciğer damar yatağında yerleşmiştir; dolaşımdaki bradikininin yaklaşık %99'unun yıkımını sağlar. Akciğer kan akımının büyüklüğü nedeniyle **in vivo koşullarda** kininlerin yıkımında kininaz II'nin önemi daha fazladır. Kininaz II, bradikinini kalidine göre daha hızlı bir şekilde yıkar. Kininler N-uçlarına dokunan **aminopeptidazlar** tarafından da yıkılırlar; fakat bu tür yıkım daha yavaş ve önemsiz derecede olur. Bu grup enzimlerden tripsin, akut pankreatit hali hariç, plazmada aktif durumda değildir. Damar duvarında bulunan bir nötral endopeptidaz olan **neprilisin** de kininlerin yıkımını sağlar.

Kininaz II (ADE) inhibitörleri, kininlerin yıkılmasını engelleyerek (Şekil 88.4) onların etkilerini potansiyalize ederler.

Kinin reseptörleri

Farmakolojik incelemeler bradikinin ve kalidin'e özgü **en az iki reseptör türü**nün olduğunu göstermiştir: B_1 ve B_2 reseptörleri. Bunlar $G_{q/11}$ proteini ile kenetlenebilen, hücre membranına yerleşmiş GPKR tipi (bkz. 9. Konu) reseptörlerdir. B_2 reseptörleri yapısal ("constitutive") nitelikte reseptörlerdir. Oysaki indüklenebilir ("inducible") nitelikteki B_1 reseptörleri kininlerin hedef hücrelerinde normal koşullarda çok az bulunurlar; inflamasyonda, infeksiyonda ve travmada ortaya çıkarlar. **B_1 reseptörler** belirli düz kaslı yapıların kasılmasından (sıçan ve tavşan aorta şeridi ve tavşan mesane kası gibi) ve kollajen sentezinin artırılması ile hücre proliferasyonunun stimüle edil-



Şekil 88.4. ADE (Kininaz II)'nin anjiotensin, bradikinin ve kalidin bağlamında katalize ettiği olaylar

mesinden ve doku onarımından sorumludur. B_2 **reseptörlerin** bir bölümü aferent sinir uçlarında bulunur ve bunlar bradikininin akut ağrı yapıcı ve refleks uyarıcı etkilerine aracılık ederler. Ayrıca damar endotelinde bulunanlar, bradikinin'in endotelden NO, EDHF ve prostaglandinler gibi vazodilatör otakoidleri salıverici etkisinde rol oynarlar. Bradikinin'in "kapiler permeabilite"yi artırıcı etkisi de bu reseptörler aracılığı ile oluşur.

B_1 reseptörler üzerine, kalidin ile bradikinin'in **arjininsiz türevleri** olan **{[des-Arg3] bradikinin ve [des-Arg10] kalidin},** kalidinden ve özellikle bradikininden daha güçlü etki yaparlar. **B_2 reseptörler** üzerinde, kalidin bradikinine eşit ya da daha güçlü etki yapar; arjininsiz türevler daha zayıf etkilidir. Adı geçen **reseptörlerin selektif antagonisti ya da agonisti** olan bradikinin ya da kalidin analogu peptidler sentezlenmiştir. Ancak, ilaç olarak geliştirilmiş bir kinin reseptör agonisti veya antagonisti peptid madde yoktur.

Etkileri

Kinin peptidler temel olarak travma, infeksiyon, alerjik reaksiyonlardaki inflamatuvar yanıtta rol alan otakoidlerdir. Kininler, etkilerini, kısmen **prostaglandin sistemini** (bkz. 89. Konu I. kısım) **aktive etmek** suretiyle dolaylı olarak yaparlar.

Kardiyovasküler sistem: Kininler güçlü vazodilatör maddelerdir ve tüm damar yataklarında kan akımını artırırlar. Vazodilatör etkileri damar endotelinden **nitrik oksid ve prostasiklin sentez ve salıverilmesinin uyarılmasına** bağlıdır. Sistemik vazodilatör etkinlikleri in vivo durumda hipotansiyon olarak gözlemlenir, **kan basıncında** belirgin, fakat kısa süren düşme yaparlar. Bu etki temel olarak **arteriyolleri gevşetmelerine** bağlıdır. Venüller ve venler üzerinde hafif büzücü etki yaparlar ve kapiler içi basıncı yükseltirler. Venler üzerindeki büzücü etkinin büyük ölçüde, kininlerin **prostaglandin $F_{2\alpha}$ salıverilmesini artırmalarına** bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bradikinin **endoteli tahrip edilmiş damarlarda** doğrudan etkisi ile kasılma yapabilir.

Damar permeabilitesini, postkapiler venüller düzeyinde artırırlar. Cilt içine injeksiyonları, histamin injeksiyonu gibi, **Lewis'in üçlü yanıtına** (papül-hale reaksiyonuna) neden olur (bkz. 86. Konu). Beyin kapilerlerinin geçirgenliğini artırırlar ve **kan-beyin engelini bozarlar.**

Kalp üzerine etkileri belirgin değildir. Fakat pozitif inotrop etkileri bildirilmiştir.

Damar-dışı düz kaslar: Damar düz kaslarını gevşettikleri halde, diğer düz kaslı yapıların çoğunda kasılmaya neden olurlar. **İzole sıçan uterusu** kininlerin büzücü etkisine en duyarlı olan düz kaslı organdır. Duodenum hariç, barsak düz kaslarını kasarlar; duodenumu gevşetirler. Bronş düz kasları üzerindeki büzücü etkileri genellikle zayıftır. Fakat kobaylarda ve astmalı insanlarda belirgin **bronkokonstriksiyon** yaparlar (bkz. 52. Konu).

Sinir sistemi: Aferent sinir uçlarını ufak konsantrasyonları ile bile uyarırlar. **Güçlü aljezik etki** yaparlar. Akut ağrıya B_2 reseptörleri aracılık ederken, kronik ağrıda B_1 reseptörleri aracılık eder. Aljezik etkilerinde ağrı ile ilişkili C tipi duyusal sinir uçlarını aktive etmeleri ve oradan P maddesi, nörokinin A ve CGRP salıvermeleri rol oynar. Aljezik etkileri, aspirin ve diğer antiinflamatuvar analjezikler tarafından antagonize edilir. Kininlerin aljezik etki yapmalarında, bu maddelerin **prostaglandin sentezini ve salıverilmesini artırmalarının** da katkısı vardır; salıverilen prostaglandinler (bkz. 89. Konu), kininlerin intrinsik aljezik etkisini potansiyalize ederler.

Otonom gangliyonlar ve adrenal medullası üzerinde zayıf uyarıcı etki yaparlar. Sempatik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini inhibe ederler, bu etki prostaglandinler aracılığı ile olur ve görece yüksek konsantrasyonlarda uygulanmalarını gerektirir. Ancak kalpte bradikinin'in duyusal C liflerini stimüle ederek onlardan salıverdiği P maddesi ve diğer nörokininler ile sempatik sinir uçlarından noradrenalin'in salıverilmesini artırdığı gösterilmiştir.

Gastrointestinal sistemde bradikinin sıvı ve klorür salgılanmasına neden olur. **Kalikrein** tükrük bezlerinde asinusların değil, duktusların epitel hücrelerinin lumene bakan yüzlerinde yerleşmiştir. Kalikrein'in, duktuslardan olan hızlı Na^+ reabsorpsiyonunda rol oynaması olasıdır. **Pankreasta,** Langerhans adacıklarının beta-hücrelerinde bulunduğu ve orada proinsülin'in insülin'e dönüşümünden sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Kalikrein-kinin sistemi böbrek kan akımının otoregülasyonunda ve natriürezde rol oynar. **Böbreklerde** tubulus hücrelerinde (özellikle distal tubulus ve toplayıcı kanallarda) yerleşmiş bulunan kalikrein sistemi ve onun oluşturduğu kininler tubuluslarda **su ve elektrolit reabsorpsiyonunun düzenlenmesinde** rol oynarlar. Bu sistem böbrekte hem doğrudan ve hem de prostaglandin sistemini aktive etmek suretiyle dolaylı etkinlik gösterir. Renal kalikrein düzeyi ve idrardaki kalikrein düzeyi, **aldosteron** tarafından düzenlenir. Aldosteron düzeyini yükselten hastalıklar (hiperaldosteronizm) ve bazı fizyolojik etkenler, **böbrekte renin salgılanmasını azaltırlar, fakat böbrek ve idrar kalikrein düzeyini yükseltirler.** Aldosteron antagonisti spironolakton, böbrek kalikrein düzeyini düşürür. Amilorid ve benzeri diüretiklerin kalikreini inhibe etmelerinin bu ilaçların natriüretik etkisine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.

İmmün sistem: Kininler lökositlerin dokuya geçişini ve fagositozu aktive ederler. Bradikinin **interlökin-1 beta,** interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salıverilmesini uyarır.

Diğer etkileri: Kininler doku hasarının olduğu durumlarda, **büyüme faktörü** gibi davranırlar ve bu etki yara nedbeleşmesinde (sikatrizasyonda) çok önemli rol oynar. Hücre büyüme ve bölünmesini uyarıcı etkileri hem doğrudan, hem de uyardıkları bazı büyüme faktörleri aracılığı ile olur. Öte yandan, kininler tarafından vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) aktivasyonu, anjiojenezi (yeni damar oluşumunu) uyarır. Bu etkinin (proliferatif etkiyle birlikte) tümörijenezde önemli olduğu ileri sürülmüştür (bkz. 36. Konu).

Patolojik olaylardaki rolleri

Renovasküler ya da esansiyel hipertansiyon olgularında ve deneysel hipertansiyon yapılmış sıçanlarda idrarla

atılan kalikrein'in azaldığı görülmüş ve bu durumun kan basıncı yükselmesinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür.

Bradikinin, **iltihabı artırıcı** (proinflamatuvar) bir otakoiddir. Ağrı oluşturması, damar permeabilitesini artırması ve prostaglandin sentezini artırması nedeniyle **iltihap belirtilerinin oluşumu**na katkıda bulunur. Tümör nekroz faktörü-alfa ve interlökin-1beta gibi iltihap mediyatörlerinin hücrelerde B_1 ve B_2 reseptörlerinin sentezini artırdıkları gözlenmiştir.

Alerjik olaylar sırasında mast hücrelerinden diğer otakoidlerle birlikte **kalikrein de salıverilir** (bkz. 86. Konu). Aynı şekilde **karsinoid tümörlerden** diğer otakoidlerle birlikte dolaşıma kalikrein de salgılanır. Bu iki durumda salıverilen kalikrein ve onun oluşturduğu plazma kininleri alerjinin ve karsinoid krizinin belirtilerine katkıda bulunur (bkz. 86 ve 87. Konular). **İntrinsik koagülasyon kaskadının aktivasyonu,** prekalikrein'in kalikreine dönüştürülmesi nedeniyle bradikinin oluşumunu artırır. Bu olay çeşitli iltihap olayları sırasında da meydana gelir.

Nadir görülen bir hastalık olan **herediter anjioödem de,** ödem oluşmasında histamin ile birlikte plazma kininlerinin sentez ve salıverilmesindeki artma rol oynayabilir. Bu hastalıkta kalikrein'in doğal inhibitörü olan **kompleman**ın **birinci komponentinin inhibitörü** (C1 inhibitörü) adlı faktörün plazmadaki düzeyi düşüktür ve kompleman kaskadı kolayca aktive edilebilir. ADE inhibitörleri gibi kinin parçalanmasını inhibe eden ilaçlar bu olgularda anjiyoödem ve ürtiker oluşmasını kolaylaştırırlar.

Tedavi yaklaşımları

Aprotinin (Trasylol): Sığır dokusundan elde edilen ve çeşitli proteazları, bu arada kalikreinleri, inhibe eden bir proteindir. Koroner "baypas" cerrahisinde ve vücut-dışı (ekstrakorporeal) dolaşım uygulanan açık kalp ameliyatlarında, özellikle büyük kan kaybı riski olan hastalarda, kan kaybını olabildiğince düşük tutmak ve böylece **kan transfüzyonu gereksinimini** azaltmak için kullanılır. Ayrıca **akut pankreatit** ve **karsinoid sendrom** gibi aşırı kalikrein salgılanmasının eşlik ettiği hastalıkların tedavisinde ve **hiperfibrinolize bağlı kanamayı** durdurmak için de kullanılır. Hiperfibrinoliz durumlarındaki kullanılışına 47. Konuda değinilmiştir. Deneysel endotoksin şokunu hafiflettiği ve sıçan pençesinde karragenin injeksiyonuna bağlı inflamatuvar ödemi azalttığı bulunmuştur. Bulantı, kusma, diyare, kan basıncında değişkenlik ve kas ağrısı gibi yan tesirlere neden olur. Nadiren akut sistemik anafilaksi ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi yan etkileri bildirilmiştir. Yapılan meta-analiz çalışmaları mortalitenin ve böbrek bozukluklarının artışı gözlendiğinden üreticisi 2008 yılında bu ilacı piyasadan kaldırmıştır. Ancak araştırma protokolü düzenlenerek kullanılabilmektedir. Yeni sentetik plazma kalikrein inhibitörleri geliştirilmiştir.

ADE inhibitörlerinin kullanımı sırasında, kinin peptidlerinin artması; bu ilaçların yararlı etkilerine katkıda bulunmaktadır.

B_1 reseptörlerinin arttığı durumlarda (bazı infeksiyon hastalıkları, solunum yolları inflamasyonu, diyabet, kanser, artrit, kronik ve nöropatik ağrı) B_1 reseptör antagonistlerinin kullanımının uygun olacağı düşünülmektedir. Ancak henüz buna yönelik olarak geliştiren bir ilaç üretilmemiştir.

3. ENDOTELİNLER

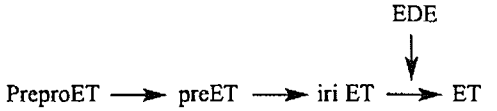
Endotelin (ET) ilk kez 1988 yılında endotel hücrelerinden Yanagisawa ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir. Bulunduğunda en güçlü endojen vazokonstriktör madde olarak tanımlanan bu madde, **ürotensin**in keşfi ile bu özelliğini yitirmiştir. Endotelin peptidler yapı olarak **bir yılan** (Atractaspis engadensis) **zehiri olan sarafotoksinlere benzerler.** Yapılan çalışmalar 21 amino asid içeren bu peptidin **farklı izoformlarının** olduğunu ortaya koymuştur. Bunlardan biri olan endotelin-1 (ET-1), kardiyovasküler sistemde ve plazmada ana izoform olarak yer alır. Ancak ET-2, ET-3 ve ET-4 molekülleri de izole edilmiştir. Endotelinlerin endotel hücreleri dışında; kardiak miyositlerde; damar düz kası, pankreas, kan, sinir ve glia hücrelerinde; böbrek, akciğer ve barsak epitellerinde de varlığı gösterilmiştir.

ET'in ilk öncülü, **preproendotelin**'dir. Son öncül peptid olan **iri endotelin'in (big endotelin)** ET'e dönüşümü, **endotelin dönüştürücü enzim** (EDE) denilen metaloproteaz niteliğindeki endopeptidazlar tarafından yapılır (Şekil 88.5). EDE'nin üç ana izoformunun ve onların da alt formlarının varlığı ortaya konmuştur. Bunlar: **(i) EDE-1** (EDE-1a, 1b, 1c, 1d), **(ii) EDE-2** (EDE-2a-1, 2a-2, 2b-1, 2b-2) ve **(iii) EDE-3**'tür.

Trombin, anjiotensin, vazopresin, adrenalin, interlökin-1, insülin, sitokinler, oksidlenmiş LDL, endotoksin, dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGFbeta), hipoksi, transmural basınç artması, mekanik gerilme ve sürtünme stresi ("shear stress") gibi çeşitli kimyasal ve fiziksel uyarılar, ET sentez ve salıverilmesini artırırlar. Prostasiklin, nitrik oksid, natriüretik peptidler ve östrojen ise, endotelinlerin sentez ve salıverilmesini azaltırlar. Erkeklerde doku ve plazma ET-1 düzeyleri kadınlardakinden daha yüksektir.

Endotelin reseptörleri

Endotelin etkisine aracılık eden **iki tip reseptör** tanımlanmış ve klonlanmıştır: ET_A ve ET_B reseptörleri. İkisi de G proteini ile kenetlenen reseptör (GPKR) tipindedir ve hedef hücre membranında yerleşmiştir (bkz. 9. Konu). Endotelin peptidler bu iki reseptöre farklı affinite gösterirler. ET_A reseptörleri için peptid affinitesinin büyüklük sırası: ET-1=ET-2>ET-3 olduğu halde; ET_B reseptörleri için her üç peptid benzer affiniteye sahiptir (ET-1=ET-2=ET-3). ET_A reseptörleri $G_{q/11}$ ve G_s proteinine, ET_B reseptörleri ise $G_{q/11}$ve $G_{i/o}$ proteinine kenetlenen reseptörlerdir. Fosfolipaz C (FLC/PLC) aktivasyonu sonucu inozitol trifosfat (İP3) ve diasilgliserol (DAG) oluşumunu sağlayarak hücre-içi serbest kalsiyum konsantrasyo-



Şekil 88.5. Endotelin (ET) sentezi, EDE: endotelin dönüştürücü enzim

nunu artırırlar. Hücre-içi serbest kalsiyum konsantrasyonunun artışında, endotelinlerin aktive ettiği Na^+/H^+ ve Na^+/Ca^{2+} değiş-tokuş sisteminin de katkısı vardır. Ayrıca mitojenle aktive olan kinazlar (MAPK) ve fosfatidil inositol 3 kinaz enzimlerinin de (bkz. 9. Konu) bu reseptörlerin uyarılması sonucu aktive olduğu gösterilmiştir.

Etkileri

Endotelin peptidler fizyolojik koşullarda bir çok sistemde (özellikle kardiyovasküler sistemde) hücreler arası uyarı iletim sisteminin bir parçası olarak homeostazın sağlanmasında, rol alan bir çok aracı maddeden biri olarak işlev görürler. Ayrıca fötal gelişimde de önemli oldukları, genleri silinmiş fare modellerinde anlaşılmıştır.

Damarlarda **yavaş gelişen ve uzun süren bir vazokonstriksiyon**a neden olur. Anjiotensin-II'den daha güçlü bir kasıcı olmasına karşın, ürotensine göre kasıcılığı daha azdır. Ancak maddelerin "kasma gücü", canlı türüne ve damar yatağına göre farklılıklar gösterebilmektedir. Damar düz kasında kasılmayı ET_A reseptörleri aracılığıyla yaparlar. İnsanda vazokonstriksiyon ve kan basıncını yükseltici etkilerinin ana sorumlusu ET_A reseptörleri olmasına karşın; bazı hayvan türlerinde ve bazı damar yataklarında kasıcı etki ET_B reseptörleri aracılığı ile olur. Endotelinler endotel hücrelerinde bulunan ET_B reseptörleri aracılığıyla **nitrik oksid ve prostasiklin** sentez ve salıverilmesine neden olarak vazodilatasyona da yol açabilirler. Endotelinler kardiyovasküler sistemde, endotel ve damar düz kasında bulunan NADPH oksidaz enzimlerini aktive ederek süperoksid üretimini arttırırlar. Öte yandan, bu olay sonucu oluşan oksidan maddeler de endotelin sentezini uyarırlar.

Böbrek damar yatağı, bu maddeye karşı diğer damar yataklarına göre 10 kez daha duyarlıdır. Böbrekte hem aferent hem de eferent arteriyolleri ve ayrıca glomerüllerin mezanjiyal hücrelerini kasar. Renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltır; vücutta su ve tuz retansiyonu yapar. Endotelin tubulus ve toplayıcı kanal hücrelerinin ET_B reseptörlerini aktive ederek diürez ve natriürez yapar. Ancak bu etki NOS (nitrik oksid sentaz) aktivasyonu sonucu artan NO aracılığıyla dolaylı olarak gerçekleşir.

Kalpteki etkisi canlı türüne ve kullanılan deneysel preparata göre değişmektedir. ET-1'in tanımlanan pozitif **inotrop etkisi,** ET_A reseptörlerinin uyarılmasına, negatif **inotrop etki ise** ET_B reseptörlerine bağlanmaktadır. Kalple ilgili diğer bir etkisi kalpten **natriüretik peptidlerin** salıverilmesine neden olmasıdır.

ET-1'in güçlü **bronş büzücü** etkisinde doğrudan etkisinin yanında, bronşlarda tromboksan A2 sentezini artırmasının da katkısı vardır.

ET-1, damar düz kası hücrelerinde, kardiyomiyositlerde, fibroblastlarda ve böbrek glomerüllerinde mezanjiyal hücrelerde **mitojenik etki** yapar. Mitojenik etkide uzun süre maruziyet gerekir. VEGF (vasküler endoteliyal büyüme faktörü), FGF (fibroblast büyüme faktörü), PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) gibi büyüme faktörlerinin ve iltihap etkeni bir sitokin olan tümör nekroz faktörü-beta (TNF-beta)'nin ekspresyonunu ET-1 artırmaktadır. Damar düz kas hücrelerinde sitoskeletal protein ve total protein sentezini artırdığı gösterilmiş ve bazı patolojik durumlarda gelişen vasküler hiperplazinin ve astmada gelişen bronş düz kası hiperplazisinin **patojenezi**nde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Patolojik olaylardaki rolleri

Bazı patolojik durumlarda endotelin peptidlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Esansiyel hipertansiyonda, kalp yetmezliğinde, iskemik kardiyak disfonksiyonda, pulmoner hipertansiyonda, akut ve kronik böbrek yetmezliğinde, preeklampside, diyabette, allograft reddinde, sistemik sklerozis, sistemik lupus eritematozus, kardiyojenik şok, DIK (dissemine intravasküler koagülasyon) durumlarında plazma ET-1 düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bunun ötesinde, kardiyovasküler hastalıklarda ET reseptörlerinin "upregülasyonu" da söz konusudur. Damarlarda aterosklerotik lezyonlarda endotelin düzeyinin çok yükseldiği bulunmuştur. **Endotoksin şoku**nda ve **hipoksid**e akciğer lenfinde ET-1 düzeyi yükselmektedir. **Tümör gelişimi**ne hücre çoğalmasını, anjiojenezi ve metastazı uyararak katkıda bulunur. Bazı kanser türlerinde plazma **endotelin** düzeyi yükselir. İnflamasyonda proinflamatuar olarak rol alır. Yara iyileşmesinde de işlevinin olduğu düşünülmektedir.

Tedavi yaklaşımları

Endotelinlerin bir çok patolojide etkinliğinin artması, bu peptidin sentezinin engellenmesi ya da reseptörlerinin bloke edilmesinin, tedavide önemli olabileceğini akla getirmiştir. EDE aktivitesini inhibe eden fosforamidon deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Ancak fosforamidon seçici değildir ve **seçici EDE inhibitörlerinin geliştirimesi** çalışmaları sürdürülmektedir.

ET_A ve ET_B reseptöri için çeşitli **antagonistler** tanımlanmıştır. **Bosentan,** seçici-olmayan endotelin reseptör antagonisti olarak ilk ruhsatlandırılan ilaçtır. Bosentan'a şimdilik yalnızca pulmoner hipertansiyonda kullanımı için ruhsat verilmiştir; bu hastalıkta kullanılışına 38. Konunun son kısmında değinilmiştir. Seçici-olmayan ($ET_{A/B}$) blokerlerinin (tezosentan, SB-209670, TAK044) ve ET_A reseptörleri için seçici olan blokörlerin (darusentan, antrasentan, sitaksentan, zibotentan, avosentan), farklı patolojilerde kontrollü klinik faz denemeleri sürmektedir; bu gruptan **ambrisentan,** pulmoner hipertansiyon tedavisi için ruhsatlandırılmıştır.

4. NATRİÜRETİK PEPTİDLER

İlk kez 1981'de **atriyal natriüretik peptid**in (**ANP**: 28 amino asidli) keşfedilmesinin ardından, 1988'de **beyin natriüretik peptid**inin (**BNP**, 32 amino asidli) ve 1990'da **C tipi natriüretik peptid**in (**CNP**, 22 amino asidli) varlığı anlaşılmıştır. Önceleri kardionatrin, atriopeptin, aurikulin diye de anılan bu maddelerin daha sonra benzerleri de ortaya çıkmıştır. **Ürodilatin** (32 amino asidli) böbrek tubuluslarında oluşan, böbreklerde ANP'ye benzer etkiler gösteren peptiddir. **Guanilin** (15 amino asidli), barsaklarda oluşan ve tuz emilimini azaltan bir maddedir (intestinal natriüretik peptid). **Üroguanilin** (15 amino asidli) ise tuzlu

besin alınmasıyla barsak ve böbreklerde sentezi artan ve diüretik ve natriüretik etki gösteren bir peptiddir.

Bu maddeler içinde **ANP ve BNP,** üzerinde daha fazla durulan peptidlerdir. ANP ve BNP kalp, damarlar, beyin, omurilik, hipofiz, böbrek ve böbreküstü bezinde yüksek düzeyde bulunurlar. Hatta kalpte, özellikle de atriyumda diğer tüm bölgelerden çok daha yüksek düzeylerde oluşurlar. Kalpte diyastolik gerilimin artışı, ve endotelin-1 ve anjiotensin-II ile uyarılma, natriüretik peptidlerin sentezini artırır.

Natriüretik peptid reseptörleri

Etkilerini, hedef hücre membranında bulunan ve **katalitik reseptörler ya da enzimatik aktivite gösteren reseptörler** diye adlandırılan membran **guanilat siklaz**'ı (mGS; particulate guanylate cyclase: pGS) aracılığıyla gösterirler. Hücre membranında yerleşmiş olan mGS'lar 4 tip olarak sınıflandırılmıştır: NPR-A, NPR-B, NPR-C, GC-C. Bu reseptörlere natriüretik peptidlerin affiniteleri farklıdır. NPR-A için ANP>BNP>CNP; NPR-B için CNP>ANP>BNP; NPR-C için ANP>CNP>BNP; GC-C için üroguanilin>guanilin'dir. Hücrede bu reseptörlerin uyarılması sGMP (siklik guanozin monofosfat) artışına yol açar ve etkilerinden sGMP'ye bağımlı mekanizmalar sorumludur.

Etkileri

Natriüretik peptidler güçlü **natriürez** ve **diüreze neden olurlar.** Böbrekte iç medulladaki toplayıcı tübüllerden sodyum geri-emilimini engelleyerek, etkilerini gösterirler. Bu etkiye; epitel hücrelerinde **CNG (cyclic nucleotide gated) kanallarının,** natriüretik peptid uyarısıyla artan siklik GMP ile aktive edilen protein kinaz G tarafından inhibisyonu aracılık eder. Böbreklerden renin salgılanmasını baskılarlar. Ek olarak aldosteron ve vazopresin salgılanmasını da azaltırlar. **Güçlü damar gevşetici etkileri** bulunmaktadır. CNP'nin vazodilatör etkisi diğerlerine göre daha fazladır. Bu etkileri, kardiyovasküler sisteme kan basıncı düşmesi şeklinde yansır. Ayrıca, natriüretik peptidlerin kardiyovasküler sistemde antioksidan savunmayı uyarıcı etkileri ve solunum sisteminde bronkodilatör etkileri de bildirilmiştir.

Patolojik olaylardaki rolleri

Bir çok patolojik olayda natriüretik peptidlerin kandaki düzeyleri değişmektedir. Özellikle BNP, çeşitli patolojilerde hastalığın tanısında ve tedavi etkinliği ya da prognozunun izlenmesinde "biyobelirteç" olarak kullanılmaktadır. Kalp yetmezliği, kalbin sistolik ya da diyastolik işlev bozukluğu, miyokardit, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp kapağı hastalıkları, atriyal fibrilasyon, inme, akut pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, anemi, kor pulmonale, böbrek yetmezliği, septik şok, siroz, hipertiroidizm, hiperaldosteronizm, Cushing sendromu kan BNP düzeylerinin yüksek bulunduğu hastalıklardır. Mitral stenoz, dehidratasyon, diüretik ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanımında ise BNP düzeyleri düşmektedir. Kan BNP düzeyleri kardiyovasküler hastalıklarda ve semptomu olmayan kişilerde "kardiyovasküler risk" hesaplanmasında da biyo-belirteç olarak kullanılmaktadır.

Tedavi yaklaşımları

Vazodilatör ve natriüretik etkileri nedeniyle tedavide yararlı olabilecekleri düşünülmüş ve rekombinant BNP preparatı üretilmiştir. **Nesiritid** diye adlandırılan ilaç konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır. Nesiritid vazodilatasyon ile kalbin ardındaki artyükü (preload) ve önündeki önyükü (afterload) düşürmekte, kalp debisini (output) artırmaktadır. Pulmoner basıncı düşürmesinin yanında diüretik ve natriüretik etkileri de patolojiyi hafifletmektedir. Ancak kullanımı sırasında bazı riskler ortaya çıkmıştır. Kullanım yönteminin geliştirilmesi için daha çok klinik çalışmaya gereksinim vardır. İnsan rekombinant ANP'sı da (anaritide ve carperitide) geliştirilmiştir.

5. ÜROTENSİN II

İlk kez 1985 yılında varlığı ortaya konan bu aktif peptid, 11 amino aside sahiptir ve yapısı somatostatin-4'e benzer. Üç farklı öncül peptidden (preproürotensin-II'den) sentezlenir. Aynı öncülden sentezlenen 8 amino asidli URP (urotensin- related peptid) de ürotensin-II reseptörlerini uyarabilir. Sinir sisteminde, kalpte, böbreklerde, karaciğerde, pankreasta ve lökositlerde sentezlenebilir.

Ürotensin reseptörleri

Ürotensin-II reseptörleri (UT) 1999 yılında keşfedilmiş ve Gq/11 ile kenetlenen GKRP tipi membranal reseptörlerden (bkz. 9. Konu) olduğu anlaşılmıştır. UT reseptörleri, kardiyak miyositlerde, arteriyal damar düz kasında, endotelde, böbreklerde, monosit ve makrofajlarda, omurilik ve beyinde bulunmaktadır.

Etkileri

Kardiyovasküler sistemde arterlerin en güçlü kasıcısıdır. Bir zamanlar, en güçlü kasıcı endojen madde olarak tanımlanan endotelin'den 8-110 kat daha güçlü kasılma yaptığı anlaşılmıştır. Ancak "kasma gücü" görelidir ve canlı türüne ve damar yatağına göre farklılıklar göstermektedir. Venlere etkisi yoktur. Damar endotelini etkileyerek dolaylı olarak endotele bağımlı gevşemelere de yol açabilir. Kalp üzerinde pozitif-inotrop etki bakımından, deneysel kalp preparatlarında yaklaşık endotelin-1'den 10 kat, serotoninden 100 kat, noradrenalinden 300 kat daha güçlüdür. Hücre büyüme ve bölünmesini artırıcı etkileri de bildirilmiştir. Kalpte hipertrofi oluşturabilir. Damarlardaki proliferatif etkileri nedeniyle ateroskleroz gelişiminde rolü olabileceği düşünülmüştür. Pankreastan insülin salgılanmasını engelleyici etkisi de bildirilmiştir.

Patolojik olaylardaki rolleri

Kalp yetmezliğinde, sirozda, diyabette, hipertansiyonda, böbrek hastalıklarında (son devre) ve pulmoner hipertansiyonda kanda ürotensin-II düzeyleri yüksek bulunmuştur. Patolojiye bu yüksek ürotensin-II düzeylerinin katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Aterosklerozda kanda ürotensin-II düzeyleri normal olmasına karşın aterom plağında yüksektir.

TABLO 88.2
Yapısal, nöronal ve endotelyal NOS'lar ile indüklenebilir NOS'un bulundukları yerlerin ve çeşitli özelliklerinin karşılaştırılması

cNOS (eNOS ve nNOS)	iNOS
Endotel, nöron (beyin, NANK) içinde bulunur	Makrofaj, Kupfer hücresi, monosit, vb. içinde bulunur.
Fizik ekzersizle indüklenir	Lipopolisakkaridler ve sitokinler ile indüklenir.
Az miktarda salgılanır (pmol)	Çok miktarda salgılanır (nmol)
Kısa süreli salgılanır	Uzun süreli salgılanır
Aktivasyonu hücre-içi [Ca^{2+}] artışına bağımlıdır	Aktivasyonu hücre-içi [Ca^{2+}] artışından bağımsızdır
Glukokortikoidlerle inhibe edilmez	Glukokortikoidlerle inhibe olur

Tedavi yaklaşımları

Çeşitli patolojilerde rol alması nedeniyle, reseptörlerine antagonist ve parsiyel agonist etkili maddeler geliştirilmiştir. Bu maddelerle yapılan klinik öncesi ve klinik faz çalışmaları sürmektedir.

B. GAZ OTAKOİDLER

Doğada varlığı ve toksik etkileri çok eskiden beri bilinen nitrik oksit (NO), hidrojen sülfür (H_2S) ve karbon monoksid (CO) gazlarının; organizmada sentezlendiği, yaygın fizyolojik etkilerinin ve patolojik durumlarda rollerinin olduğu, son zamanlarda anlaşılmıştır. Birbirlerinin enzimlerini de karşılıklı olarak etkileyebilen bu üç gaz molekülü hakkındaki bilgilerimiz yeni ve kısıtlıdır. Vücuttaki etkilerine bakıldığında, bunları tanımlamak için "iki ucu keskin kılıç" ya da "azı karar çoğu zarar" deyişlerini kullanmak uygun görünmektedir. Fizyolojik önemlerinin yanında, bir çok patolojide yer almaları; onları ilaç hedefi olarak çekici kılmaktadır.

1. NİTRİK OKSİD

Nitrik oksit (NO) serbest radikal niteliğinde bir gaz molekülüdür ve kimyasal özelliklerini 1772'de Joseph Priestly ortaya koymuştur. Atmosferin üst tabakalarında bulunmasının yanı sıra; motorlu taşıtların egzos gazları içinde, elektrik trafolarında ve asid yağmurlarında da zehirli bir gaz olarak ortaya çıkabilmektedir.

Canlılardaki rolü ile ilgili bulgular 1980'de ortaya konmuştur. İlk kez Furchgott ve Zawadzki tavşan aortasında asetilkolinin yol açtığı endotele bağımlı damar gevşemelerinden EDRF'nin (endotel kaynaklı gevşetici faktör/ endothelium-derived relaxing factor) sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Damar endotelinden salıverilen bu faktörün, daha sonra NO olduğu anlaşılmıştır. Ancak EDRF'nin yalnızca NO'den ibaret olmadığına, diğer bir otakoid olan EDHF'nin de (endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör/ endothelium-derived hyperpolarising factor), EDRF içinde yer aldığına dair bulgular bulunmaktadır.

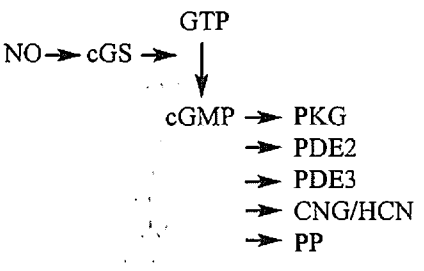
NO'in hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalar alemindeki pek çok canlı türünde önemli işlevler üstlenen bir aracı madde olduğu bilinmektedir. İlk olarak endotelde varlığı gösterilmesinin ardından, vücutta bir çok hücre tarafından sentezlenip salıverildiği ortaya konmuştur. Vazodilatör, venodilatör, negatif- ya da pozitif-inotrop etki, antiagregan, hücre koruyucu, düz kas proliferasyonunu engelleyici, nörotransmiter, nöromodülatör, immün modülatör, mikroorganizma ve tümör hücresi öldürücü etkileri, şimdilik iyi bildiğimiz etkileridir.

NO'in yarılanma-ömrü oldukça kısadır ve organizmada saniyeler içinde inaktive olmaktadır. Bu nedenle, özel koşullar dışında, etkisi yereldir ve kısa sürmektedir.

NO organizmada, **nitrik oksid sentaz (NOS)** enziminin katalizlediği bir reaksiyonla, L-arjinin'in L-sitrüline dönüşümü sırasında açığa çıkmaktadır (Şekil 88.6). Arjinin, vücutta sitrüline dönüşümü dışında; agmatin'e, kreatin'e, ornitin'e ve bir endojen NOS inhibitörü olan ADMA'ya da (asimetrik dimetil arjinin) çevrilebilmektedir. NOS'ın değişik tiplerinin varlığı ortaya konmuştur. Yapısal (constitutive) NOS (cNOS)'un, endotelde eNOS (NOS-3) ve nöronlarda nNOS (NOS-1) tipleri ayırt edilmiştir. İndüklenen NOS (iNOS, NOS-2) ise çeşitli uyarılarla, bir çok hücrede ortaya çıkabilmektedir (Tablo 88.2). Fizyolojik koşullarda ortaya çıkan NO sentezinden, büyük ölçüde eNOS ve nNOS sorumludur. NOS enzimlerinin aktive olmaları için bazı kofaktörler [tetrahidrobiopterin (BH4), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), kalsiyum-kalmodülin ve "hem"] gereklidir. Yapısal NOS'un NO oluşturmak üzere aktivasyonunda hücre içi serbest kalsiyum iyonu artışı en kritik noktayı oluşturmaktadır. Ancak iNOS aktivitesi için hücre içi serbest kalsiyum iyonu artışına gereksinim yoktur. Ayrıca enzim aktivitesi iNOS'un homodimer formunda artmaktadır. Dimerizasyon ve BH4'in; L-arjinin'in NOS'a affinitesini artırdığı da gösterilmiştir.

NOS
↓
L-arjinin → L-sitrülin + NO

Şekil 88.6. NO sentezi



Şekil 88.7. Nitrik oksidin hücre düzeyindeki etkisinde rol oynayan endojen moleküller (kısaltmalar için metne bakınız).

NO fizyolojik etkilerini büyük ölçüde, **solübl guanilat siklaz (sGS) aktivasyonu** yoluyla, sentezini artırdığı siklik GMP (cGMP) üzerinden göstermektedir (Şekil 88.7). NO'in etkilerinin çoğundan sorumlu olan **sGMP (siklik guanozin monofosfat), temelde aktive ettiği protein kinaz G** (PKG) aracılığıyla etkinlik göstermektedir. PKG, bir serin-treonin kinaz olup, hücrenin işlevsel proteinlerini (kanal, reseptör, transportör veya pompa, enzim proteinleri gibi) fosforile ederek, hedef molekülün çalışmasını tetiklemekte ya da engellemektedir. Böylece, protein kinazlarla gerçekleştirilen fosforilasyon ve ardından protein fosfatazlarla oluşan defosforilasyon hedef moleküller ya da genel anlamda hücre işlevleri için açma-kapama düğmesi gibi çalışmaktadır. Hücrede PKG dışında, sGMP tarafından etkinliği değiştirilen başka proteinler de bulunmaktadır. Siklik nükleotidlerin yıkımından sorumlu olan **fosfodiesterazlarm** (PDE) bazı tipleri (sGMP ile aktive olan PDE2 ve inhibe olan PDE3), sGMP ile düzenlenen katyon kanalları (CNG, HCN) ve bazı protein fosfatazlar (PP); sGMP ile doğrudan etkileşen moleküller arasındadır.

Önceleri NO'in etkileri, **sGMP'ye bağımlı** ve **sGMP'den bağımsız etkiler** diye ikiye ayrılmışsa da son yıllarda NO'in etkilerini **başlıca 3 mekanizma** ile gerçekleştirdiği anlaşılmıştır. **1.Metal çekirdeklere bağlanma:** NO bazı proteinlerde bulunan geçiş metallerine bağlanarak, proteinin işlevini değiştirebilmektedir. Buna "metal nitrozilasyonu" da denmektedir. NO'in sGS'nin demirine bağlanarak enzimi aktive etmesi ya da sitokrom C'nin bakırına bağlanarak enzimi inhibe etmesi; bu yolla olmaktadır. **2.Nitrozilasyon:** Proteinlerin tiolleri ile S-nitrozotiollerin ("S-nitrozilasyon") ve aminler ile N-nitrozaminlerin oluşumu, bu reaksiyon ile gerçekleşmektedir. NO'in proteinlerin tiol gruplarıyla etkileşerek, **geri-dönüşlü S-nitrozoproteinleri** oluşturmasının, proteini olası geri-dönüşsüz oksidasyonlardan koruduğu düşünülmektedir. Tiol grupları kükürtlü aminoasid diye de adlandırılan sistein molekülleri üzerindedir ve NO, sisteinleri nitrozilleyerek, organizmada yaklaşık 100 kadar proteinin işlevini etkileyebilmektedir. Glutatyon, albumin, hemoglobin, miyoglobulin, ryanodin reseptörü-2, L-tipi kalsiyum kanalları, CERCA2a, kaspazlar, nükleer faktör-kappaB (NF-kappaB) HIF1, kreatin kinaz, GAPDH, aldehid dehidrojenaz, mitokondriyal kompleks I ve IV, östrojen reseptörleri, eNOS, COX-2, Hsp90 bunlardan bazılarıdır. **3.Nitrasyon ve oksidasyon:** Bu durum NO ile birlikte aşırı süperoksid radikali üretiminin olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Bu durumda **"oksidatif stres"** yerine ***"nitrozatif stres"*** söz konusudur. NO ve süperoksid radikali etkileşimi sonucu **peroksinitrit radikali** ($ONOO^-$) oluşumu yanında, **başka serbest radikaller de ortaya çıkmaktadır.** Bu serbest radikaller pek çok proteinin işlevini bozmaktadır. Özellikle tirozin nitrasyonu protein işlevleri açısından önem taşımaktadır. Nitrozatif stresin arttığı durumlarda, proteinlerde giderek daha geri-dönüşsüz hale gelen oksidasyon reaksiyonları sonucu disülfür (disulfide) (R-S-S-R), **sülfenik asid** (R-S-OH), **sülfinik asid** (R-S-O_2H) ve **sülfonik asid** (R-S-O_3H) türevlerinin oluşumu ile hasar ortaya çıkmaktadır. Özellikle solunum zinciri ve nükleik asid sentezinde rol alan enzimlerin etkilenmesi durumunda hedef hücrenin ölümüne kadar giden tepkimelere yol açılmaktadır.

Farklı reaksiyonların ve ürünlerin oluşumundan, **"NO/süperoksid radikali" oranının** sorumlu olduğu düşünülmektedir. Fizyolojik koşullarda yaklaşık NO konsantrasyonu 1nM, süperoksid radikali konsantrasyonu 10pM civarındadır ve "NO/süperoksid radikali" oranı 10'un üzerindedir. Bu koşulda, **genel olarak NO etkisini** "metal nitrozilasyonu" (sGS aktivasyonu) yoluyla gösterir. Süperoksid radikalinin artıp oranın 2-3 düzeyinde olduğu durumda "nitrozilasyon" reaksiyonları (S-nitrozotioller) ortaya çıkmaktadır. Oran 1 olduğunda, "nitrasyon" olayı; oranın 0.5 ve üzerinde olduğu durumlarda ise "oksidasyon" (disülfür→sülfenik-asid→sülfmik-asid→sülfonik-asid) olayı meydana gelir. Bu reaksiyonlarda, süperoksid radikali üretimindeki artış en kritik noktayı oluşturmaktadır. Artan süperoksid radikali düzeyinden; mitokondri enzimleri (metabolik aktivitesi yüksek hücreler), NADPH oksidaz, ksantin oksidoredüktaz, kenetlenmemiş NOS (BH4 eksikliği, ADMA yüksekliği, L-arjinin azlığı), hemoglobin (deoksi formu daha fazla) sorumlu olabilmektedir.

NO'in etkisinde, yukarıda değinilen üç mekanizma da rol alabilmektedir. Örneğin kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarının (K_{Ca}) ve ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının (K_{ATP}) NO ile aktivasyonu, hem sGMP üzerinden, hem de S-nitrozilasyonla gerçekleşebilmektedir. Ancak deneysel modellerde, hücre-içi ve hücre-dışı işlevi etkileyen özel alanlarda NO ve süperoksid radikali derişimlerini bilmediğimiz gibi bu maddelerin farklı konsantrasyonların işlevsel moleküllerin nasıl davrandığını da bilmiyoruz.

Öte yandan, patolojik durumlarda iNOS'in aracılık ettiği, aşırı NO üretimi de söz konusudur. Bu özel koşullarda üretilen NO miktarı fazladır ve üretim süresi uzundur. İnflamasyonda olduğu gibi, bu koşullarda aynı zamanda ortamda süperoksid radikali miktarı da çok artmaktadır. Hedef hücrede ölüme yol açan bu yolağı, organizma kendisine zarar verebilecek hücreleri ortadan kaldırmak için kullanmaktadır. İnsan bağışıklık sisteminde yer alan hücreler pek çok mikroorganizmayı, bazı protozoonları ve tümör hücrelerini bu yolla öldürmektedir. Öte yandan, aşırı üretilen NO ve süperoksid radikali yalnızca patojenlerin ortadan kaldırılmasına neden olmamakta, bazen organizmaya da zarar verebilmektedir. Örneğin septik şokta ya da kronik inflamatuvar hastalıklarda bu mekanizma, organ hasarından sorumludur.

Etkileri

Kardiyovasküler sistem: NO, vasküler sistemde vazodilator ve venodilatör etki gösterir. Damar endoteli tarafından sentezlenen NO, hem bazal koşullarda salgılanarak sürekli damar tonusunu düzenlemektedir, hem de çeşitli endojen ve ekzojen uyarılarla salgılanabilmektedir.

Endoteli sağlam damarlarda; asetilkolin, ADP, ATP, anjiotensin II, noradrenalin, vazoaktif intestinal peptid, araşidonik asid, P maddesi, histamin, bradikinin, serotonin, endotelin, trombin, vazopresin, basınç, damar çeperindeki sürtünme stresi (shear stress), NO salgılanmasını uyararak **gevşemeye neden olur.** Endoteli hasara uğramış damarlarda ise bu etkenlerin çoğu, damar düz kasına doğrudan etkileri nedeniyle kasıcı etki göstermektedirler.

Kalpte endokardın ve koronerlerin endotel hücreleri, eNOS aracılığıyla sentezleyip salıverdikleri NO, hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda myokardın kasılmalarını da düzenleyici rol oynar. Ayrıca kardiyak miyositler de, eNOS ve nNOS enzimlerine sahiptir ve bazı uyarıların (beta-3 adrenoseptör uyarısı gibi) kardiyomiyositlerde bu enzimleri aktive ederek NO sentezine yol açtığı gösterilmiştir. Ek olarak, LPS (lipopolisakkarid) ya da sitokin uyarısı sonucu, kalpte endotel ve miyositlerde iNOS ortaya çıkabilmektedir. Kalpte NO'in etkileri türler arasında ve kalbin farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir. Hatta etki mekanizması da kalpte bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bu durum kalbin farklı bölgelerinin yapısal ve moleküler farklılığına bağlanmıştır.

Endotel kaynaklı NO, trombositlerin agregasyonunu ve adezyonunu engelleyerek, damar içinde **pıhtı oluşumunu önler.** Endotel kaynaklı NO'in antiagregan ve vazodilatör etkisi, **hemostaz dengesi**nde önemli rol oynamaktadır.

NO'in kardiyovasküler sistemde önemli diğer bir etkisi de, damar **düz kasının proliferasyonunu engellemesi**dir. Antiproliferatif etki, özellikle NO eksikliğine bağlı ortaya çıkan ateroskleroz gibi bazı patolojik durumlarda önem kazanmaktadır.

Kardiyovasküler sistemde NO biyoaktivitesinde azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan **"endotel işlev bozukluğu"**nun pek çok patolojik durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ateroskleroz (koroner, serebral, periferik arterlerde), hipertansiyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi, hiperhomosistinemi, pulmoner hipertansiyon, diyabet, şişmanlık, kronik inflamasyon, erektil işlev bozukluğu, Raynaud hastalığı ile ilişkili NO eksikliği bu patolojilerden bazılarıdır. NO biyoaktivitesindeki azalmadan, hem NO sentezinin azalması hem de NO'in süperoksid radikali tarafından etkisizleştirilmesi sorumlu tutulmaktadır. Bu durum genetik yatkınlığa (eNOS, BH4, L-arjinin taşıyıcısı ve antioksidan enzimlerin düşük düzeyde ya da oksidan enzimlerin ve ADMA'nın yüksek düzeyde ekpresyonu gibi) ya da yaşam tarzına (beslenme, ekzersiz, stres kontrolü, sigara, çevresel faktörler) bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

Kalp yetmezliği, septik şok gibi bazı patolojilerde ise **aşırı NO üretimi** söz konusudur. Eksikliğinde **NO'in yerine konması yani replasmam** (NO vericisi maddeler), bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülürken; aşırı NO üretiminin olduğu patolojilerde, NOS enzimini inhibe edecek ilaçların geliştirilmesine çalışılmaktadır.

Solunum Sistemi: NO; bronkodilatör, pulmoner vazodilatör, siliyer motiliteyi arttırıcı, üst solunum yollarında infeksiyonlardan koruyucu etkileri nedeniyle **solunum sisteminin fizyolojik düzenlenmesi**nde önemli rol oynamaktadır. Solunum sistemini ilgilendiren bazı patolojilerde (pulmoner hipertansiyon, solunsal sıkıntı/solunum distresi sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Kartagener sendromu gibi) **NO yetersizliğinin olduğu** bilinmekte ve bunların bazılarında NO solutulması hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Sinir sistemi: NO hem santral sinir sisteminde hem de periferik sinir isteminde mediyatör (aracı madde) olarak işlev görmektedir. Nöronlarda yapısal olarak bulunan nNOS aracılığıyla sentezlenen NO, nöromediyatör ya da nöromodülatör işlevini üstlenebilmektedir. Fizyolojik koşullarda NO, beyinde **uzun süreli potansiyalizasyon** (long term potentiation), **uzun süreli depresyon** ve beyin damarlarının vazodilatasyonu gibi olaylarda rol almaktadır (bkz. 54. Konu). Periferde otonom sinir sistemindeki (bkz. 70. Konu), NANK (non-adrenerjik non-kolinerjik) sinir liflerinin bir kısmının ucundaki sinaptik aşırım NO tarafından sağlanmaktadır.

Serebral iskemi sırasında fazla miktarda salıverilen glutamata bağlı **aşırı NO üretimi** nöronal hasara neden olmaktadır. Subaraknoid kanamada ise hemoglobin tarafından tutulan NO'in eksikliğinin yol açtığı vazokonstriksiyon ve buna bağlı hasar söz konusudur.

Gastrointestinal sistem: NO'in sindirim sisteminde mukoza koruyucu, düz kas gevşetici ve kan akımını arttırıcı etkileri tanımlanmıştır. Ek olarak, otonom NANK sinir sistemindeki nitrerjik nöronlarda NO bir nöromediyatör olarak; adaptif dilatasyon, peristaltizm ve sfinkter kontrolünde rol almaktadır. Pilor stenozu ve akalazya gibi patolojilerde NO yetersizliği söz konusuyken; sirozda oluşan **hiperkinetik dolaşım**dan aşırı NO yapımı sorumlu tutulmaktadır.

İmmün sistem: Vücutta bağışıklık hücreleri hem hücre içinde hem de hücre dışında **mikroorganizmaları (virüs, bakteri, parazit) ya da tümör hücrelerini öldürmek** için NO'i kullanmaktadırlar. Bu koruyucu mekanizma bazı patolojilerde organizmanın kendi hücrelerine de zarar verebilmektedir. Astmada, psöriyaziste, irritabl barsak sendromunda, kronik inflamasyonda, septik şokta, transplant reddinde; **immün hücre aktivasyonuna bağlı aşırı NO üretimi** sonucu ortaya çıkan **"nitrozatif stres"**in patolojiye katkıda bulunduğu; ileri sürülmektedir.

Ürogenital sistem: Fizyolojik koşullarda NO, böbrek kan akımını arttırır, renin salgılanmasını baskılar ve damar düz kaslarını gevşetir. Ayrıca diürezi ve natriürezi arttırdığı da gösterilmiştir. Peniste nitrerjik sinirlerden ve kavernöz endotelden salıverilen NO, kavernöz düz kası gevşeterek ereksiyona yol açar (bkz. 39. Konu). Kronik böbrek yetmezliğinde ve impotansta NO azlığı söz konusudur.

Tedavi yaklaşımları

NO'nun yetersizliğinin ya da fazlalığının rol oynadığı pek çok patolojik olay yukarda belirtilmiştir. NO eksikliğinin olduğu düşünülen patolojilerde, NO'in yerine konması bir tedavi yaklaşımı olarak cazip görünmektedir. Ancak yarılanma-ömrü çok kısa olan bu gaz molekülünü organizmaya vermek hiç de kolay değildir. Bu noktada NO'in gaz olarak solutulması, NO'nun öncülü L-arjinin ya da NO vericilerinin (donör) kullanımı düşünülmüştür. Fakat bu yaklaşımlar NO eksikliği olan tüm durumlarda başarılı bulunmamıştır.

Çok eskiden beri ilaç olarak çeşitli hastalıkların (stabil anjina, miyokard infaktusu, kalp yetmezliği, hipertansiyon) tedavisinde kullanılan **nitrovazodilatörler** aslında birer NO vericisidirler (bkz. 40. Konu). Vücutta enzimatik yolla ya da kendiliğinden NO açığa çıkararak etki gösterirler.

Gaz NO, 1999 yılında ABD'de, 2001 yılında ise Avrupa'da kullanıma girmiştir. Seçici pulmoner gevşeme yapmak üzere, solunum yoluyla uygulanan gaz NO, yenidoğanın persistant pulmoner hipertansiyonunda hayat kurtarıcı olarak kullanılmaktadır. Primer pulmoner hipertansiyonda, akut solunum distresinde, pulmoner hipertansiyonun olduğu kardiyak cerrahilerde, pulmoner embolide, kongenital diyafram fıtığında, akciğer transplantasyonunda kullanımı deneme aşamasındadır. Gaz NO tanı amacıyla da kullanılmaktadır. Kalp yetmezliğinde, kongenital kalp hastalıklarında ve kalp kateterizasyonu sırasında, **pulmoner vazodilatör kapasitenin ölçülmesi** için; NO **inhalasyonu uygulanmaktadır**. Astma ve solunum yolu hastalıklarında ekspirasyon havasında NO düzeyinin ölçülmesi, hastalığın prognozu hakkında bilgi vermektedir.

NO eksikliğinden kaynaklandığı varsayılan erektil disfonksiyon tedavisinde; sGMP'ye özgü **tip 5 fosfodiesterazı (PDE-5) inhibe eden**; sildenafil, tadalafil, vardenafil ve benzeri **ilaçlar** (bkz. 39. Konu) kullanılmaktadır. Bu ilaçların nitrovazodilatörlerle ve alfa antagonistlerle birlikte kullanımı kontrendikedir.

Denemeleri yapılan **NO'li nonstreoidal antiinflamatuvar (NO-NSAİ) ilaçlar,** yapılarında taşıdıkları NSAİ'lar yanında NO vericisi olarak da yarar sağlamaktadır. Bu tür ilaçlar yeterli antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterdikleri halde, gastrointestinal yan etkileri diğer NSAİ ilaçlardan daha azdır. Ek olarak antitrombosit, antikanserojenik ve antiosteoporotik etkileri de umut vaad etmektedir. Ek olarak, ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının (K_{ATP}) açıcısı nikorandil, aynı zamanda bir NO vericisidir ve etkinliğinde NO de rol almaktadır.

Öte yandan, NO aşırı üretiminin ortaya çıktığı patolojilerde sentezin inhibe edilmesi, tedavi yaklaşımı olarak akla gelmektedir. Ancak bu noktada bir çok fizyolojik işlevi üstlenen eNOS'un değil; patolojiden sorumlu NOS türlerinin seçici inhibisyonu gerekmektedir. Pek çok seçici inhibitör geliştirilmiş ve patentlenmiştir. Seçici nNOS inhibitörleri nörodejeneratif hastalıklarda ve nöropatik ağrıda kullanım için; seçici iNOS inhibitörleri aşırı NO üretiminin söz konusu olduğu patolojilerde denemektedir.

2. HİDROJEN SÜLFÜR

Çürük yumurta kokusu oluşturması ile bilinen bu zehirli gazın organizmada varlığı 1989 yılında anlaşılmıştır. Serbest radikal özelliği taşımayan "hidrojen sülfür" (H_2S, hydrogen sulfide), vücudumuzda bulunan gaz mediyatörlerden biridir. Sentezinde başlıca **iki enzim rol almaktadır: sistation beta sentaz** (CBS) ve **sistation gama liyaz** (CSE) (Şekil 88.8). Ayrıca **sistein oksoglutarat amino transferaz** (CAT) ve **merkaptopirüvat sülfür transferaz** (MPST) enzimleri de oluşumunda yer alabilmektedir.

H_2S santral sinir sisteminde, kardiyovasküler sistemde, karaciğer ve böbrekte yüksek düzeyde bulunabilmektedir. Vazodilatör (bazı damarlarda vazokonstriktör), negatif-inotrop, pro-anjiyogenik, nöromodülatör, antioksidan, hücre koruyucu, proinflamatuvar/antiinflamatuvar, hipotermik ve animasyon yapıcı etkileri tanımlanmıştır. Etkilerini temel olarak ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını (K_{ATP}) aktive ederek gösterir. Ancak başka iyon kanalları üzerine etkileri de bildirilmiştir. Proteinlerin sistein içeriklerinin "sülfidrasyon"u da etki mekanizmalarından biridir. Hücrenin oksijen sensörü olabileceği de ortaya atılmıştır.

Organizmada H_2S'nin yüksek ya da düşük olduğu bazı patolojiler saptanmış ve bazı patolojilerde rolü olabileceği düşünülmüştür. Hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon ve sirozda düşük H_2S düzeyleri söz konusuyken, Down sendromu, septik şok, kolitler, diyabet, iskemik önkoşullama (preconditioning), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, inme ve febril konvülsiyonda yüksek H_2S düzeyleri bulunmuştur. Homosistinüri hastalığında ise CBS eksikliği söz konusudur ve bu genetik hastalıkta da mental retardasyon ortaya çıkmaktadır.

Son zamanlarda aspirin'in H_2S ve NO salıveren hibrid şekli (NOSH-aspirin) üretilmiş ve hastalarda kanseri yoketme bakımından güçlü etkisinin olduğu ve gastrointestinal yan tesirlerinin düşük olduğu bulunmuştur. Klinik kullanım için geliştirilmektedir (www.pharma.quality.com).

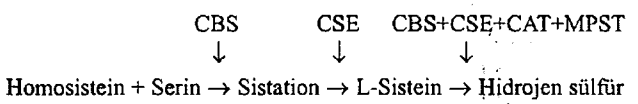
Tedavi yaklaşımları

H_2S vericisi (donör) bazı ilaçların geliştirilmesi çalışmaları son zamanlarda ivme kazanmıştır. Henüz klinik kullanıma giren bir ilaç yoktur. Ancak H_2S vericisi özellik kazandırılmış nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, sildenafil ve latanaprost geliştirilmiştir ve denemeleri sürmektedir.

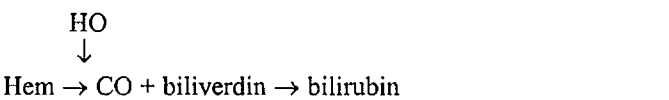
3. KARBON MONOKSİD

Renksiz, kokusuz, serbest radikal özelliği taşımayan bir gaz olan "karbon monoksid"in (CO), zehirlenmelerdeki rolü 1850'den beri bilinmektedir. Vücudumuzda "hem" metabolizması sırasında CO oluşumuna dair bulgular ise 1950'lerde ortaya çıkmıştır. Ancak vücutta oluşan CO'nun fizyolojik rolü 1991'de anlaşılmaya başlanmıştır. Biyolojik önemi son yıllarda ortaya konmuştur. CO sentezinden sorumlu **iki enzim** bulunmaktadır: **hem oksijenaz-1 (HO-1)** ve **hem oksijenaz-2 (HO-2)** (Şekil 88.9). Ek olarak, HO-3 enziminin varlığı da bildirilmiştir, ancak HO-2 benzeri bir enzim olduğu anlaşılmıştır. HO-2 yapısal enzim özellikleri taşırken; HO-1 indüklenebilir bir enzimdir ve hipoksi, hiperoksi, sitokinler, büyüme faktörleri, ultraviyole ışınları ile indüklenebilmektedir.

Endojen karbon monoksidin vazodilatör, antitrombotik, antiinflamatuvar, antiproliferatif, nöromodülatör, proapoptotik/antiapoptotik, etkileri tanımlanmıştır. CO ile birlikte oluşan **biliverdin** ve **bilirubin** aslında organizmada hücre-dışı ortamın **antioksidanlarıdır**. Fakat düzeylerinin çok arttığı durumlarda toksik etkileri de (kernikterus gibi) ortaya çıkabilmektedir. Etki mekanizmasında NO gibi,



Şekil 88.8. Hidrojen sülfür sentezi (kısaltmalar için metne bkz.)



Şekil 88.9. Hem'den karbon monoksid sentezi.

sGS ve kalsiyuma bağımlı potasyum (K_{Ca}) kanallarının aktivasyonu rol oynamaktadır. Ancak diğer iyon kanalları üzerine etkileri de bildirilmiştir.

Bir çok ilacın etkisinde HO-1 aktivitesine bağlı olarak artan CO miktarının rol aldığı düşünülmektedir. Statinler, NSAİ (non-steroidal antiinflamatuvar) ilaçlar, probukol, rapamisin, pentoksifilin, bazı bitki fenolleri ve organik nitratlar HO-1 aktivasyonuna yol açmaktadır. CO vericisi bazı maddeler deneme aşamasındadır.

C. DİĞER OTAKOİDLER

1. ENDOTEL KAYNAKLI HİPERPOLARİZAN FAKTÖR (EDHF)

Damar endoteli salgıladığı **yaklaşık 40 kadar madde** ile damar düz kasının, kalp kasının, kan hücrelerinin ve pıhtılaşma/pıhtı eritme (tromboliz) sistemlerinin işlevlerini düzenler. Salgılanan maddeler içinde en iyi bilinen damar gevşeticiler, **NO ve prostasiklin** ($PGİ_2$)'dir (bkz. 89. Konu). Bu iki madde dışında gevşetici olarak **EDHF** (endothelium derived hyperpolarisation factor) de ortaya çıkmıştır. 1980 yılında EDRF'nin keşfinin ardından, bu faktörün NO ve EDHF'den oluştuğu fikri ortaya atılmıştır. Çünkü bazı damar yataklarında, endotele bağımlı gevşemeler **NO sentezinin engellenmesiyle tümüyle ortadan kalkmamaktadır** ve oluşan gevşemeye damar düz kasının hiperpolarizasyonu eşlik etmektedir. Aslında bu durum, NO'ya bağımlı bir hiperpolarizasyonun da söz konusu olabileceğinin anlaşılması üzerine daha da karmaşık hale gelmiştir. NO, sGMP'ye-bağımlı ve -bağımsız mekanizmalarla K_{ATP}, K_{Ca}, K_{ir}, K_V tipi potasyum kanallarını aktive ederek düz kas hiperpolarizasyonu oluşturabilmektedir. Öte yandan, $PGİ_2$ de endotele bağımlı gevşeme ve aynı zamanda hiperpolarizasyon yapabilen bir maddedir. $PGİ_2$ de NO'ya benzer şekilde K_{ATP}, K_{Ca}, K_{ir}, K_V kanallarını aktive edebilir ve hiperpolarizasyon oluşturabilir. Tüm bunların anlaşılmasından sonra, EDHF için **"NO- ve $PGİ_2$-olmayan hiperpolarizan faktör"** tanımı kullanılmaya başlanmıştır.

EDHF endotel hücrelerinde hücre-içi serbest kalsiyumun arttığı durumlarda açığa çıkmaktadır. Bu durumda, endotel hücre membranının hiperpolarizasyonu, küçük ve orta kondüktanslı kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarının (SK_{Ca} ve IK_{Ca}) uyarılması ile oluşmaktadır. Aynı zamanda damar düz kasının hiperpolarizasyonuna bağlı gevşeme de gözlemlenmektedir. Damar düz kasının hiperpolarizasyonundan **iki mekanizma** sorumlu tutulmaktadır. Birincisi, endotel ve düz kas hücreleri arasındaki kavşak noktalarından ("myo-endothelial junction") endotel hiperpolarizasyonunun düz kasa aktarılmasıdır. İkincisi ise, endoteldeki potasyum kanallarının aktivasyonu ile **hücreler-arası ortama geçen potasyum iyonlarının,** düz kas K_{ir} (inward rectifier / içe yönelik doğrultucu) potasyum akımının kanallarını ve Na^+-K^+-ATPaz pompasını aktive etmesidir. Hücreler arası ortamda bulunan potasyum iyonlarının yaklaşık 1-15 mM konsantrasyonlarında, K_{ir} kanallarını ve Na^+-K^+-ATPaz pompasını aktive ederek gevşeme yaptığı gösterilmiştir.

Öte yandan, bazı damarlarda (büyük ve orta boyuttakoroner arter segmentleri gibi) endotel hücrelerinin araşidonik asidin **sitokrom P450 2C veya 2J enzimi ürünü olan hiperpolarizan faktörleri** salgıladığı da gösterilmiştir. Bunlardan EET (epoksieikozotrienoik asid), düz kasta G proteinine kenetli kendine özgü reseptörü uyararak, K_{Ca} kanallarını ve **vaniloid TRPV4** (transient receptor potential vaniloid 4) **reseptörlerini/kanallarını** aktive ederek hiperpolarizasyona neden olabilmektedir. Ek olarak, endotelden salgılanan bazı lipoksijenaz ürünlerinin de (trihidroksieikozotrienoik asid ve 12(S)-hidroksieikozotetraenoik asid gibi) düz kasta hiperpolarizasyona yol açabileceği ortaya konmuştur (bkz. 89. Konu).

Hiperpolarizasyona neden olabilecek bir başka maddenin de hidrojen peroksid (H_2O_2) olabileceği, bildirilmiştir.

Endotel hücrelerinden salgılanan CNP'nin (C tipi natriüretik peptid), sGMP oluşumundan bağımsız bir mekanizmayla, **GIRK tipi potasyum kanallarının** (G protein regulated inward rectifier potassium channels) aktivasyonuyla, düz kasta hiperpolarizasyon ve gevşeme yapabileceğine dair bulgular bulunmaktadır.

2. EPİTEL KAYNAKLI GEVŞETİCİ FAKTÖR (EpDRF)

Solunum yolları epiteli mukus, sitokinler ve kemokinler gibi endojen maddeleri salgılamasının yanında, bazı düz kas gevşetici maddeleri de salgılayarak solunum yolları düz kaslarının tonusunu düzenlemektedir. Trake epiteli sıyrılmasının, bu gevşetici maddenin kaynağını ortadan kaldırarak trakea preparatlarında asetilkolin, histamin, $PGF_{2\alpha}$'nın yaptığı kasılmaları arttırdığı gözlemlenmiştir. Ek olarak, araşidonik asid, bradikinin, endotelin-1 ve potasyum klorür ile oluşan gevşemelerin, epitel sıyrılması ile kasılma yanıtına dönüştüğü de ortaya konmuştur.

Solunum yolu epitelinin PGE_2 salgılayarak düz kas gevşetici etki gösterdiği bilinmektedir. Araşidonik asid ile oluşan gevşemeler bu maddeden prostaglandin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX) enziminin inhibitörleriyle geri çevrilebilmektedir. Epitelin, prostanoid-olmayan bir madde aracılığıyla gevşeme yaptığı 1985'te anlaşılmıştır. EpDRF (epithelium derived relaxing factor) adı verilen bu maddenin NO olduğuna dair bir çok kanıt bulunmaktadır. Epitel hücreleri eNOS ve iNOS enzimlerine sahiptir. Gevşetici maddelerle meydana gelen bronkodilatasyon da NOS inhibitörleriyle ortadan kalkabilmektedir.

Solunum yolları epitelinin bronş kasıcı/büzücü maddelere maruz kaldığında karşı, gevşetici PGE_2 ve NO salgılayarak, havayollarını bronkokonstriksiyondan koruduğu var sayılmaktadır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

1. **Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri:**
   - Bak. 38. Konunun sonu.
2. **Aprotinin müstahzarları**
   - Bak. 46. Konunun sonu.

89. Konu

EİKOZANOİDLER (ARAŞİDONİK ASİD METABOLİTLERİ) VE DİĞER OTAKOİDLER

Mehmet Melli, R. Kazım Türker* ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • I. Siklooksijenaz Ürünleri: Prostaglandinler, Prostaglandin I'ler ve Tromboksanlar • Biyosentez • Salıverilme ve Metabolizma (İnaktivasyon) • Farmakolojik ve Fizyolojik Etkileri • Fizyolojik ve Patolojik Olaylardaki Rolleri • İlaç Olarak Kullanılan Prostaglandinler • II. Lökotrienler ve Diğer Lipoksijenaz Ürünleri • III. Eikozanoid Sentezini ve Reseptörlerini Bloke Eden İlaçlar • A. Sentez İnhibitörleri • B. Reseptör Blokörleri • IV. Araşidonik Asid Epoksijenaz Ürünleri • V. Araşidonik Asidden Oluşan Diğer Ürünler • VI. Diğer Otakoidler • Trombosit aktive-edici faktör (PAF, platelet - activating factor) •

Eikozanoidler yirmi karbon atomlu yağ asidlerinden türeyen ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir. Eikozanoid adı Yunanca yirmi anlamına gelen "eicosa"dan gelir. Yirmi karbonlu yağ asidi iskeleti üzerinde varolan yapı değişikliklerine göre, direkt biyolojik etkinliği olan primer eikozanoidler değişik alt–gruplarda toplanırlar. Bu alt–gruplardaki maddeler dokularda araşidonik asid ve diğer prekürsör yağ asidleri üzerine belirli enzimlerin etkimesi sonucu oluşurlar. Bu enzimler **siklooksijenazlar, lipoksijenazlar ve sitokrom P 450 monooksijenaz enzimleridir.**

Eikozanoidler, prekürsör yağ asidlerinden oluşmalarında rol oynayan enzim türüne göre **siklooksijenaz ürünleri, lipoksijenaz ürünleri ve sitokrom P 450 monoksijenaz ürünleri** şeklinde **üç ana gruba ayrılırlar.** Bu grupların fizyolojik ve patolojik olaylara katkıları ve çeşitli sistem ve organlara etkileri bakımından aralarında belirgin farklar vardır. Sonuncu grup halen az incelenmiştir; katkı ve etki çeşitlerinin fazla olmadığı görülmektedir.

I. Siklooksijenaz Ürünleri

Prostaglandinler, Prostasiklinler ve Tromboksanlar

Prostanoidler diye de adlandırılan siklooksijenaz ürünü eikozanoidler, prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. **Siklooksijenaz enzimleri** (COX–1, COX–2) araşidonik asidin, adı geçen prostanoidlerin prekürsörleri olan prostaglandin G ve H'ye dönüşümünü katalize eder. Bu enzimlerin diğer adı **prostaglandin G/H sentazdır.**

Prostaglandinler (PG'ler), karbon zincirinin ortasında bir **siklopentan halkası** bulunan eikozanoidlerdir. Halka üzerinde ve ona bağlı iki yan zincir üzerinde keto (okso) ve/veya hidroksil grubu içerirler; ayrıca alifatik zincir üzerinde bir, iki veya üç çift–bağ bulunur. Hepsinde bulunan ortak bir çift–bağ C–13 ve C–14 arasındaki trans çift–bağıdır.

Siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre (Şekil 89.1), E, F, D, A, B ve C diye gruplara ayrılırlar. Prostaglandin E'ler, F'ler ve D'ler doğrudan doğruya siklik endoperoksid ara ürünlerinden oluşurlar ve bunlara **primer (veya stabil) prostaglandinler** adı verilir. Primer prostaglandinlerin çeşitli hücre tiplerinde yaygın şekilde dağılmış ve biyolojik yönden önemli olanları, E ve F grubu prostaglandinlerdir. PGD'ler insanda sadece trombositlerde ve mast hücrelerinde bulunmuşlardır; rodentlerde SSS'de de bulunurlar . Prostaglandin A'lar, B'ler ve C'ler E grubu prostaglandinlerden türerler ve biyolojik önemleri yoktur; dokulardan ekstraksiyon sırasında artifekt olarak oluşan sekonder ürünlerdir. Her bir grup içindeki üyeler, alifatik yan zincirler içindeki doymamış bağ sayısını gösteren ve grubu belirleyen harfin alt kısmına konulan 1, 2 veya 3 sayıları ile simgelenirler. Halka üzerinde iki hidroksil grubu içeren PGF'lerin α ve β stereoizomerleri vardır. Vücutta sadece α izomerler oluşur, β izomerler oluşmaz. PGE'lerde halka üzerinde bir keto ve bir de hidroksil grubu bulunur.

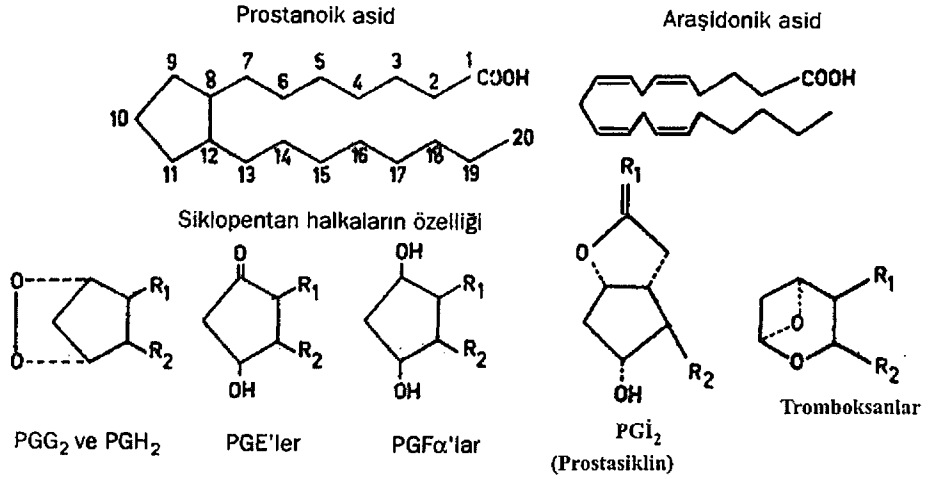
Prostaglandin İ'ler (PGİ'ler), yapıca prostaglandinlere çok benzerler ve bazı kaynaklarda prostaglandin olarak kabul edilirler. Prostaglandinlerden kimyaca farkı, siklopentan halkasına ilave olarak, C–6 ve C–9 arasında yerleşen oksijen köprüsü nedeniyle ikinci bir halka daha içermeleri yani monosiklik değil **bisiklik** olmalarıdır. Diğer prostaglandinlerin aksine bütün hücrelerde değil, esas olarak damar çeperindeki hücrelerde (endotelde ve az miktarda olmak üzere damar düz kas hücrelerinde) yapılmaları ile de prostaglandinlerden ayrılırlar. Vücuttaki ana prostaglandin İ, **prostasiklin** adı verilen prostaglandin I_2 ($PGİ_2$)'dir; bunun büyük kısmı damar endotel hücrelerinde yapılır.** Araşidonik asidden endotel hücrelerinde prostasiklin oluşumu esas olarak COX-2 enzimi tarafından katalize edilir.

Yukarıda belirtilen E ve F grubu prostaglandinlerden farklı olarak, $PGİ_2$ kanın akciğerlerden geçişi sırasında fazla yıkılmaz; hatta, önemli ölçüde akciğer damar yatağından kana salıverilir. Prostasiklinler, damar içinde trombus oluşmasını engelleyen en önemi etkenlerdir. Stabil olmayan çok kısa etkili birleşiklerdir.

Tromboksanların yapıca prostaglandinlerden farkı, beşli siklopentan halkası yerine, biri oksijen diğerleri karbon olan **altı üyeli bir halka** içermeleridir. Esas olarak

* Hocamız 02.04.2006'da vefat etmiştir, saygı ve rahmet ile anıyoruz.

** Damar endotel hücreleri diğer bir çok endojen etkin maddeyi sentez eder ve salıverirler; bunlar arasında nitrik oksid, endotelin–1, trombosit aktive edici faktör (PAF, platelet activating factor) ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi ufak moleküllü maddeler ve fibronektin, heparan sülfat, interlökin–1, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve büyümeyi artırıcı ("growth–promoting") çeşitli faktörler gibi büyük moleküllü maddeler bulunur.



Şekil 89.1. Prostanoik asid ve araşidonik asidin yapısı ve bazı siklooksijenaz ürünlerindeki siklopentan ve diğer halkaların yapısal özelliği.

trombositler tarafından sentez edilmeleri ile de prostaglandinlerden ayrılırlar. Lökositlerde de sentez edilebilirler. Normalde tromboksan oluşmayan dokularda, patolojik durumlarda tromboksan üretilebilir; örneğin ureterler bağlandığında böbrekte ve antijen–antikor reaksiyonu sonucu akciğer dokusunda tromboksan üretilir. Vücutta oluşan tromboksan A_2 direkt etkisiyle trombositleri aktive ederek onların agregasyonuna ve adezyonuna neden olur; bu bakımdan prostasiklin ($PGİ_2$)'ye zıt etki yapar. Bronş ve damar düz kaslarını büzer ve ayrıca bronşlarda kolinerjik aşırımı güçlendirir. En güçlü doğal vazokonstriktör ve bronkokonstriktör maddelerden biridir; genel olarak hücre membranını zedeler ve onu, içindekileri sızdırır duruma getirir; lizozom membranını da bozar. Tromboksanlar belirli hücrelerde oluşmaları ve stabil olmamaları bakımından prostasiklinlere benzerler. Tromboksanlar ve prostasiklinler, trombositleri zıt yönde etkileyen ve onların agregasyon ve adezyonunu düzenleyen bir sistem oluştururlar. Araşidonik asitten tromboksan oluşumu esas olarak COX-1 enzimi tarafından katalize edilir.

Ara Ürünler: Dokularda PG'ler, prostasiklinler ve tromboksanlardan başka onların prekürsörleri olan ve prekürsör yağ asidlerinden oluşan **siklik endoperoksidler** bulunur. Bunlar PGG_2 ve PGH_2 dir. İkinci birinciden oluşur. Siklik endoperoksidler, yapıldıkları yere göre prostaglandinlere, prostaksiklinlere veya tromboksanlara dönüşmek suretiyle etkinlik gösterirler. Bu maddeler de prostasiklinler veya tromboksanlar gibi stabil–olmayan, yarılanma ömürleri çok kısa olan maddelerdir. Siklik endoperoksidler ve analogları dokularda ve trombositlerde, tromboksanlarla aynı reseptörü etkilerler (TP reseptörleri).

Prostanoidlerin doymamış bağ sayısına göre farklı türleri: Prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar tek doymamış bağlı (**monoenoik**), iki doymamış bağlı (**dienoik**) veya üç doymamış bağlı (trienoik) olurlar. O halde prostasiklinler denilince teorik olarak $PGİ_2$ ve $PGİ_3$ anlaşılır. Tromboksanlar da tromboksan A_1, A_2 ve A_3 (TxA_1, A_2 ve A_3) şeklinde olurlar. Prostaglandin E'ler, F'ler ve D'ler de yukarıdakilere benzer şekilde monoenoik, dienoik veya trienoik şekilde olurlar. Monoenoik, dienoik ve trienoik prostanoidlere sırasıyla **1 serisi, 2 serisi ve 3 serisi** adı da verilir. Prostasiklinlerin sadece 2 ve 3 serileri vardır; 1 serisi bulunmaz.

Vurgulanması gereken bir nokta, hücrelerde siklooksijenaz ürünlerinin prekürsörü olarak en fazla bulunan esansiyel yağ asidinin, **araşidonik asid** ve onun prekürsörü olan linoleik asid olmasıdır. **Araşidonik asidden dienoik prostanoidler oluşur** (örneğin PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGD_2, $PGİ_2$ ve TxA_2). Araşidonik asid içeren lipidler ve fosfolipidler tüm hücrelerin membranında bulundukları halde, insanda yağ dokusunda toplanmış yağda araşidonik asid bulunmaz.

Biyosentez

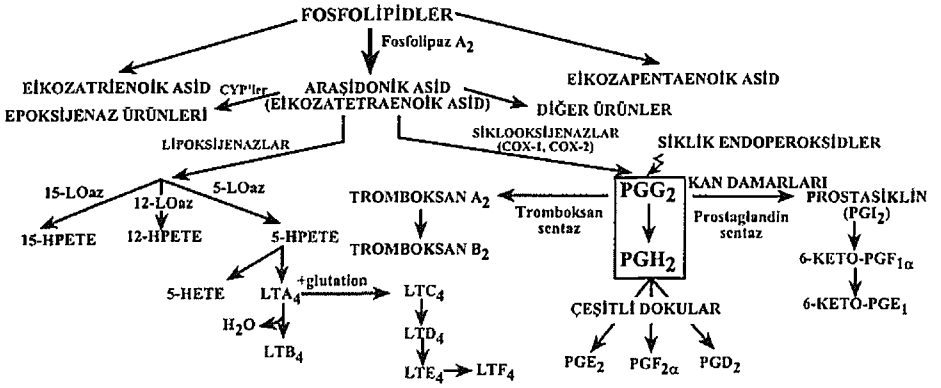
Belirli yağ asidlerinden prostaglandinlerin sentezini yapan enzim sistemi vücutta hemen hemen tüm hücrelerde bulunur; bu nedenle vücutta PGE'ler ve PGF'ler gibi primer prostaglandinlerin sentez edilmediği doku yok gibidir. Oysa, daha önce de belirtildiği gibi, prostasiklinler ve tromboksanlar kısıtlı sayıda hücre türünde sentez edilirler ve o hücrelerden salıverilirler.

Prostaglandinlerin, prostasiklinlerin ve tromboksanların **biyosentezi üç basamaklıdır:** A) Membran fosfolipidlerinden serbest yağ asidlerinin oluşması. B) Serbest yağ asidlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksidlenmesi. C) Siklik endoperoksidlerden yukarıda sayılan 3 prostanoid türünün oluşması. Bu basamaklar aşağıda açıklanmıştır.

A. Serbest yağ asidlerinin oluşması: Eikozanoidlerin sentezinde kullanılan yağ asidlerinin kaynağı, hücre membranında bulunan fosfolipidlerdir. **Fosfolipidlerden serbest yağ asidlerinin oluşumu başlıca iki yolak üzerinden** olur.

(i) Fosfolipaz A_2 yolağı: Eikozanoid salıverilmesini artıran stimuluslar, kendilerine özgü reseptörleri ve onlarla ilişkili G proteinlerini aktive ederek veya hücre içine Ca^{2+} girişini artırarak, genellikle hücre membranında bulunan fosfolipaz A_2 enzimini aktive ederler. Sonuçta fosfolipidlerin (özellikle fosfatidiletanolamin'in ve fosfatidilkolin'in) sn–2 ester bağının hidrolizi ile **deasilasyonu sonucu** yağ asidleri serbest duruma geçerler ve geride **deasil fosfolipid** kalır. Fosfolipaz A_2 , **kalsiyuma bağımlı bir enzimdir.**

Fosfolipaz A_2 yolağı eikozanoid sentezinde tüm hücre çeşitlerinde aktive edilen yolaktır; fakat hücre çeşitlerinin eikozanoid biyosentezine elverişli fosfolipid havuzunun



Şekil 89.2. Prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar ve lipoksijenaz ürünlerinin biyosentez basamakları. Sadece araşidonik asidden oluşan iki serisi–siklooksijenaz ürünleri ve dört serisi lipoksijenaz ürünleri gösterilmiştir. Eikozatrienoik ve eikozapentaenoik asidden oluşan monoenoik ve trienoik siklooksijenaz ürünleri gösterilmemiştir (açıklamalar için metne bakınız.)

kapasitesi değişiklik gösterir. Fosfolipidlerden araşidonik asid ve diğer yağ asidlerinin oluşumu, eikozanoid biyosentezinde **hız kısıtlayan basamağı oluşturur.** Araşidonik asid ve benzeri yağ asidlerinin vücut sıvılarındaki konsantrasyonu, bazal durumda sıfırdır. Bu maddeler oluşur oluşmaz, sentezin ileri basamaklarına girerek kaybolurlar. Fosfolipaz A_2 etkinliği hücrelerin membranından başka, arı ve yılan venomunda da bulunmuştur.

Fosfolipaz A_2'nin **en az iki izoformu** vardır. Bunlardan, **salgılanan ("secretory") izoformu (sPLA$_2$)** ekstraselüler ortamda sitoplazma membranı fosfolipidlerinden araşidonik asidi koparabilir. İntraselüler eikozanoid üretimini sağlayan **sitosolik PLA$_2$ (cPLA$_2$)** izoformu ise hücrelerin Ca^{2+} ile aktivasyonu sırasında perinükleer membrana transfer edilir (translokasyon); bu membrandaki fosfolipidlerden araşidonik asidi koparır. cPLA$_2$ 100–110 kDa molekül ağırlığında bir proteindir. Fosforile edilmesi katalitik etkinliğini artırır.

ii) Fosfolipaz C yolağı: Bu prostaglandin sentez yolağı hücre membranında oldukça yaygın bir sinyal transdükleme sistemi çeşidini oluşturan **fosfoinozitid (fosfatidilinozitol) hidroliz sistemi** (bkz. 70.Konu) ile kenetlenmiştir. Fosfolipaz C, fosfolipidin fosfodiester bağını kırar; böylece meydana gelen 1,2–diasil gliserol (DAG, digliserid)'den **digliserid lipaz** enzimi tarafmdan araşidonik asid veya benzeri prekürsör yağ asidi koparılır; sonunda digliserid, 1–asil gliserol üzerinden lizofosfatidik aside çevrilir. Başka bir olayla digliserid, digliserid kinaz aracılığı ile fosfatidik aside çevrilir. Fosfatidik asid fosfolipaz A_2 tarafından etkilenerek yeniden araşidonik asid oluşturabilir.

Hücre membranında serin proteazlar, fosfolipaz A_2 ve fosfolipaz C enzimlerini aktive ederler. Glukokortikoid hormonlar ve glukokortikoid ilaçlar serin proteazları inhibe eden bir inhibitör proteinin (**lipokortin 1,** diğer adıyla **makrokortin**) sentezini artırarak, fosfolipaz A_2 ve fosfolipaz C yolaklarını inhibe ederler. **Ca^{2+}, histamin, bradikinin ve türevleri ve anjiotensin II ve III,** fosfolipazları stimüle ederler. Mepakrin ve bromfenilasetilbromür, fosfolipaz A_2'yi inhibe eder.

Prekürsör yağ asidleri: İnsan, diğer memeliler ve diğer hayvan türlerinde fosfolipidlerden hidroliz sonucu salıverilen ve **eikozanoidlerin prekürsörü olan üç polidoymamış yağ asidi (eikozapolienoik asidler)** vardır:

i) **Araşidonik asid** (20:4n–6)* (kimyasal adıyla 5, 8, 11, 14–eikozatetraenoik asid): Dört doymamış bağ içeren bu madde besinler (özellikle et) içinde dışarıdan alınır veya bitkisel yağlar içinde alınan 18 karbonlu ve iki doymamış bağlı bir yağ asidi olan **linoleik asidden (18:2n-6)*** vücutta desatüre edilme ve zincir uzatılması (elongation) sonucu sentez edilir. Bu sentez sırasında **linoleik asid,** delta–6–desaturasyon sonucu gama–linolenik aside ve o da zincirine iki karbon alıp uzayarak **dihomo–gama–linolenik aside** dönüştürülür. Bu son maddeden, delta–5–desatüraz tarafından araşidonik asid oluşturulur.

(ii) **5,8,11,14,17–eikozapentaenoik asid (20:5n–3)* (EPA):** Beş doymamış bağ içeren bu madde bitkisel yağlar içinde alınan polidoymamış 18 karbonlu ve üç doymamış bağlı yağ asidi olan **linolenik asid**'in (18:3n–3) (diğer adıyla alfa–linolenik asid) vücutta molekülünün iki yerinden desatüre (delta–6 ve delta–5 desatürasyon) edilmesi ve zincirinin uzatılması suretiyle sentez edilir. Bu şekilde oluşan EPA'nın bir kısmı zincirin uzatılması ve delta–4 desatürasyon sonucu 22 karbonlu ve 6 doymamış bağlı bir yağ asidi olan **dokozaheksaenoik asid**'e (22:6n–6)* dönüştürülür. EPA ve dokozaheksaenoik asid bazı deniz balıklarında görece fazla miktarda bulunur ve onların yenilmesi sonucu vücuda girebilirler.

(iii) **8, 11, 14–eikozatrienoik asid** (20:3n–6)*: Bitkisel besinlerde bulunan **linoleik asid**den vücutta delta–6–desatürasyon olayı ile oluşturulur; bu olayı delta–6–desatüraz (D6D) enzimi katalize eder. Bazı bitkisel yağlarda (zeytin yağı gibi) bulunan **oleik asid** (18:1n–9)* zincir uzatılması ve desatürasyon olaylarına maruz kalır, fakat yukarıda belirtilen eikozanoid prekürsörlerine dönüştürülmez.

Öncül yağ asidlerinden çeşitli eikozanoidlerin oluşması: Yukarıda belirtilen yağ asidleri, eikozanoidlerin biyosentezi (onlara dönüşümleri) sırasında satürasyon sonu-

* Bu tür kısaltmalarda ilk sayı yağ asidinin toplam karbon sayısını, iki noktadan sonraki sayı toplam çift (doymamış) bağ sayısını gösterir. n'den sonraki sayıya **omega sayısı** da denilir ve yağ asidinin metil ucundan başlayarak yapılan numaralama sistemine göre ilk çift bağın bulunduğu karbonun numarasını gösterir. n yerine ω (omega) harfi de yazılabilir (örneğin 20: 4n–6 yerine 20:4 ω –6 yazılabilir). Omega–3 yağ asidlerinde (n–3) ilk çift bağ 3. ve 4. karbonlar arasında ve omega–6 yağ asidlerinde (n–6) ilk çift bağ 6. ve 7. karbonlar arasında bulunur.

cu ikişer çift bağ kaybederler. Bu nedenle yukarıda sayılan **üç öncül (prekürsör) eikozapolienoik asid türü**nden sırasıyla **dienoik, trienoik** ve **monoenoik** nitelikteki prostaglandinler, prostasiklinler veya tromboksanlar meydana gelir. Hücre membranında araşidonik asidin diğer iki yağ asidine göre çok daha fazla bulunması nedeniyle vücutta en fazla oluşan prostaglandinler, prostasiklinler veya tromboksanlar **dienoik (2 serisi) olanlar**dır. Bir ve üç serileri, normal durumda az oluşurlar. Eskimolar gibi soğuk deniz sularında yaşayan balıklarla beslenen insanlarda balık et yağındaki EPA oranının yüksekliği nedeniyle prostanoidlerin trienoik türevleri vücutta önemli ölçüde oluşabilirler.

B. Siklooksijenazlar (COX'lar) ve serbest yağ asidlerinin siklik endoperoksidlere oksidlenmesi: Bu basamakta araşidonik asid ve diğer yağ asidleri sikooksijenaz (prostaglandin G/H sentaz) enziminin etkisine maruz kalırlar. Böylece, araşidonik asid siklik **endoperoksidler** olan PGG_2 ve sonra PGH_2'ye dönüştürülür. Sikooksijenaz proteini **hem siklooksijenaz ve hem de peroksidaz etkinliği** gösterir; birinci etkinlik araşidonik asidden PGG_2 oluşmasını, ikinci etkinlik ise PGH_2 oluşmasını katalize eder. 1990'ların başına kadar siklooksijenazın tek tip bir enzim olduğu sanılırdı. Sonra farklı genler tarafından sentez ettirilen iki tipinin, başka bir deyişle **iki izoformu**nun olduğu moleküler biyoloji teknikleri ile kanıtlanmış ve **COX–1 ve COX–2** tipleri tanımlanmıştır. Sentezi kontrol eden genlerin uzunluğu çok farklı olmasına karşın, iki COX türü de 70 kilodalton molekül ağırlığındadır. Aralarında %59 amino asid ardışım (sequence) homolojisi vardır. Substrat bağlanma yerlerinin ve katalitik bölgelerinin amino asid konformasyonu birbirine çok benzer. Ancak bu bölgelerdeki bir amino asidin farklı olması, COX–2'de substrat bağlanma yerinin daha geniş ve daha esnek olmasına yol açar. Her iki enzim de hücrelerde **membranlarda yerleşmiştir.** Membranda çeşitli faktörlerin etkisiyle fosfolipidlerden koparılan araşidonik asidi metabolize ederler. COX–1 ile COX–2 arasındaki en önemli fark COX–1'in esas olarak **konstitütif (yapısal)** olması yani üretildiği hücrelerde sürekli sentez edilmesi nedeniyle daima var olmasıdır. COX–2 ise **indüklenebilir** bir enzimdir. Başta endotoksin (bakteriyel lipopolisakarid), interlökin–1α ve interlökin–6, tümör nekroz faktörü–α (TNF–α) olmak üzere inflamasyon yapan etkenler, çeşitli büyüme faktörleri (PDGF ve EGF gibi), PAF, endotelin, koryonik gonadotropin, serotonin ve ayrıca mekanik bir uyarı olan sürtünme stresi tarafından indüklenir. COX–2 geninin düzenleyici bölgesinde bu faktörlere özgül bağlanma yerleri veya özel deyimiyle "yanıt elementleri" bulunur. Bütün bu faktörler ve maddeler genin, transkripsiyonu üzerinde artırıcı (körükleyici) etki yaparlar. Prostaglandin ve diğer eikozanoidlerin salıverilmesini artıran faktörler önce transkripsiyonu artırmak suretiyle COX'ların ekspresyonunu artırarak eikozanoid sentezini artırırlar. İltihap dokusunda, çeşitli iltihap hücrelerinde COX–2 ekspresyonunun artması nedeniyle bol miktarda prostanoidler oluşur ve sistemik infeksiyon halinde ise bunların plazma düzeyi daha fazla yükselir. Kolorektal kanser ve diğer bazı kanser türlerinde de COX–2'nin indüklendiği ve oluşturduğu prostaglandinlerle hücre apoptozunu engelleyerek kanser hücresi proliferasyonunu teşvik ettiği görülmüştür. Aynı şekilde Alzheimer hastalığında beyindeki plaklarda da COX–2 indüklenmiştir. Pekçok faktör COX–2'yi indüklediği halde, bu enzimin transkripsiyonunu inhibe eden nerdeyse tek faktör vardır; bu da doğal hormon olan kortizol ve glukokortikoid ilaçlardır. Glukokortikoidler COX–1'in transkripsiyonuna dokunmazlar.

COX–1 mide–barsak kanalının epitel hücrelerinde, damar endotelinde, trombositlerde, böbrek glomerül ve tubulus hücrelerinde ve vezikula seminaliste görece fazla miktarda bulunur. Bu yerlerde koruyucu veya fizyolojik işlev görür; trombositlerdeki COX–1 tromboksan A_2 ve siklik endoperoksidlerin oluşumuna katkıda bulunarak hemostaza yardım eder.

Yakın zamana kadar COX–2'nin patolojik olaylara katkısı olan ve COX–1'in fizyolojik olaylara katkısı olan ya da çok yalın bir görüşle COX–2'nin zararlı veya ilaçla inhibe edilmesi gereken ve COX–1'in ise yararlı, ilaçla genellikle inhibe edilmemesi gereken siklooksijenaz izoformu olduğu ileri sürülürdü. Bu görüş tam olarak doğru değildir. COX–2'nin birçok organın veya yapının fizyolojik fonksiyonuna katkıda bulunduğu, o organlarda konstitütif olarak meydana geldiği ve duruma göre indüklendiği anlaşılmıştır. Şöyle ki: **(i)** Santral sinir sisteminde ve böbrekte başta tubulus ve toplayıcı kanal hücreleri olmak üzere bazı hücrelerde COX–2 bazal (indüklenmemiş) durumda mevcuttur. **Böbrekte** macula densada da COX–2 bulunur ve tuz kısıtlanması durumunda indüklenir (bkz. 88. Konu). Tübüler filtrattaki sodyum düzeyine göre renin salgılanmasının düzenlenmesine katkıda bulunduğu ve vazopresine zıt etki gösterdiği sanılmaktadır. **Omurilikte** arka boynuzdaki nöronlarda COX–2 bulunur; periferde inflamasyon veya ağrılı uyarılar omurilikteki COX–2'yi indükler. COX–2, substantia gelatinosa'da oluşturduğu prostaglandinlerle ağrılı impulsların sinaptik aşırımını fasilite eder. **(ii)** Antitrombotik bir prostaglandin türü olan prostasiklin sentezinin katalize edilmesi esas olarak COX-2 tarafından yapılır. **(iii) Gastrointestinal kanal mukozasında** epitel dışında kalan diğer hücreler COX–2 eksprese ederler (örneğin makrofajlar, nötrofiller, myofibroblastlar ve endotel hücreleri gibi). Bu hücrelerdeki COX–2'nin, mukozada egemen COX türü olan COX–1 gibi, "fizyolojik" prostaglandin üretimine ve sitoprotektif etkiye katkısı vardır. COX–2 etkinliğinin, mide mukozasında *Helicobacter pylori* gastritinde ve özellikle ileum ile kolon mukozasında ülseratif kolit ve inflamatuvar kolon hastalıkları sırasında arttığı bulunmuştur. Mide ülseri nedbeleşirken, nedbeleşme sağlanmasında katkısı büyük olan ülser kenarındaki prolifere olan hücrelerde COX–2 ekspresyonu artar. COX–2'nin inhibisyonu deney hayvanlarında ülserin kapanmasını geciktirir. Deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan kimyasal kolit modelinde, soğuğa bağlı mide ülseri modelinde ve iskemi–reperfüzyona bağlı mide hasarında COX–2 inhibisyonunun lezyonları daha kötüleştirdiği bulunmuştur. **(iv) Overde** gonadotropinlerin siklik etkileri ile ovülasyon yapmalarına over dokusunda COX–2 indüksiyonu eşlik eder. Benzer bir şekilde gebelerde gebeliğin sonuna doğru **uterus kasında** COX–2 indüklenir ve bunun doğum eyleminin başlamasında önemi vardır. **(v)** COX–2 **damar çeperinde** antiaterojenik ve antitrombotik etkili bir prostaglandin türü olan prostasiklin'in oluşumuna neden olur. **(vi) Vas deferens'te** esas olarak konstitütif COX–2 bulunur, bunun ejakülasyon olayına katkısı bulunabilir. Az sayıda da olsa bazı etkenlerin konstitütif COX–1'i de indükledikleri bulunmuştur.

COX–1 ve COX–2 moleküllerinde, aspirin ve benzeri COX inhibitörü non–steroidal antiinflamatuvar ilaçların

bağlandığı **inhibitör bağlanma yerlerinin** genişliği ve konfigürasyonu farklıdır. COX–2'de bağlanma kanalı bir cep içerir ve daha geniştir. İnhibitörler COX–1'i hemen ve aspirin hariç diğerleri geri-dönüşlü (reversibl) olarak inhibe ederler. COX–2'ye inhibitör bağlanması yaklaşık 15 dakika içinde oluşur ve bu sürenin sonunda bağlanma geri-dönüşsüz hale gelir. Aspirin dahil halen kullanılan non–steroidal antiinflamatuvar ilaçların çoğu, COX–1'e COX–2'den fazla afinite gösterir, başka bir deyişle COX–1 için $İC_{50}$ değerleri COX–2 için olan değerden daha düşüktür. Özgül ve görece selektif COX–2 inhibitörlerine diğer inhibitör ilaçlarla birlikte 66. Konuda değinilmiştir.

COX-1 ve COX-2 dışında, **COX-1**'in çeşitli varyantları da tanımlanmıştır. Bunlardan birisi, Chandrasekharan ve diğ. (2002) tarafından **COX-3** olarak adlandırılan fakat aslında COX-1'in köpekte santral sinir sistemine özgül bir çeviri-sonrası kesip-yapıştırma ("splice") varyantı olan enzimdir. COX-3, parasetamol, fenasetin, antipirin ve dipiron gibi analjezik/antipiretik ilaçlarla selektif olarak inhibe edilmektedir. Bu ilaçların periferde siklooksijenazı inhibe etmemesine karşın ağrı ve ateş üzerine etkili olmaları, beyinde COX-3 üzerine olan inhibitör santral etkileriyle ilgili olabilir.

Gerek PGG_2 ve gerekse PGH_2 stabil–olmayan maddelerdir. Bu maddelerin oluşumu sırasında **serbest (reaktif) oksijen radikalleri oluşur. Serbest oksijen radikalleri** hücrelere hasar verici maddelerdir (bkz. 53. Konu); bunların iltihap oluşmasına katkıları vardır. **PGG_2** ve **serbest oksijen radikalleri** prostasiklin sentaz enzimini inhibe ederler ve prostasiklin oluşumunu azaltırlar.

C. Siklik endoperoksidlerden 3 prostanoid türünün oluşumu: Biyosentezin siklik endoperoksidlerden sonraki basamakları prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar için farklıdır. Şöyle ki:

1) Hücrelerde oldukça yaygın olarak bulunan **endoperoksid E–izomeraz** enzimi PGH_2'den PGE_2 oluşturur. **PGH_2, endoperoksid redüktaz** enzimi tarafından $PGF_{2\alpha}$'a ya indirgenir.

İnsanda sadece mast hücrelerinde ve trombositlerde bulunduğu gösterilen **endoperoksid D–izomeraz** enzimi bu hücrelerde PGH_2'den PGD_2 oluşturur; PGD_2, PGJ_2 diye adlandırılan aktif bir metabolite dönüştürülür. PGJ_2'nin diğer bir prekürsörü 15–deoksi–Δ^{12-14}–PGJ_2'dir. Antiinflamatuvar etkili olan bu üç ürüne **siklopentenon prostaglandinler** denilir.

Karaciğerde ve diğer bazı dokularda varlığı gösterilen **9–hidroksiprostaglandin dehidrojenaz enzimi,** PGF'leri PGE'lere dönüştürebilir. PGE'ler **9–ketoredüktaz** enziminin aracılığı ile PGF'lere indirgenebilirler. Bu dönüşümlerin biyolojik önemi vardır; çünkü PGE'ler ve PGF'ler bazı sistemleri zıt yönde etkilerler. Dolaşımda PGD_2'nin $PGF_{2\alpha}$'ya dönüştüğü de saptanmıştır.

2) Esas olarak damar ve kapiler endotelinde yerleşmiş bulunan **prostasiklin sentaz** enzimi PGH_2'yi stabil–olmayan prostasiklin'e ($PGİ_2$'ye) çevirir. Çeşitli maddeler endotel hücrelerinde prostasiklin üretimini artırırlar; bunlara örnek olarak kalsiyum antagonistleri, kaptopril, dipiridamol, furosemid ve tiazidler gibi diüretikler, nitrogliserin ve diğer nitratlar, hidralazin, propranolol, streptokinaz ve trombin sayılabilir.

3) Trombositlerde bulunan **tromboksan** sentaz enzimi PGH_2'yi tromboksan A_2'ye (TxA_2'ye) dönüştürür. Tromboksan A_2'nin, yarılanma ömrü sulu ortamda 32 saniye kadardır.

Yukarıda siklik endoperoksidlerden 2 serisi prostaglandinlerin, prostasiklin'in ve tromboksanın oluşumuna değinilmiştir. Daha önce sözü edilen eikozatrienoik asidden bu eikozanoidlerin **1 serisi türevleri** ve eikozapentaenoik asidden **3 serisi türevleri** aynen yukarıda belirtildiği şekilde oluşurlar.

Salıverilme ve metabolizma (inaktivasyon)

Prostaglandinler sentez edildikleri dokularda depolanmaksızın salıverilirler. Herhangi bir etken tarafından sentezin artırılması, salıverilmenin artmasına neden olur. Sentezin inhibisyonu ise salıverilmeyi azaltır. Aspirin ve diğer antiinflamatuvar analjezik ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle dokulardan prostaglandin salıverilmesini azaltırlar.

Prostaglandin E ve F'ler sentez edildikleri dokuda bulunan enzimler tarafından veya dolaşan kan içinde akciğerden ya da böbrek korteksinden geçerken, bu organlarda yerleşmiş olan enzimler tarafından süratle inaktive edilirler. Bu prostaglandinlerin inaktivasyonunda en önemli organı **akciğer**dir; akciğerden ilk geçişleri sırasında %95'e kadar varan bir oranda inaktive edilirler. Bu nedenle dokudan dolaşıma salıverildiklerinde belirgin bir sistemik etki yapmazlar. Hormon rolü oynamaları sözkonusu olmaz; sadece oluştukları yerde lokal etki meydana getirebilirler.

PGE ve PGF'ler aşağıdaki biyokimyasal olaylar sonucunda **inaktif tetranor** (16 karbonlu) metabolitlere dönüşürler: (i) **15–hidroksi–PG–dehidrojenaz (PGDH)** tarafından C–15'te oksidlenme. (ii) **Delta–13–PG redüktaz (PGR)** tarafından C–13'teki çift bağın indirgenmesi: Önceki olaya maruz kalan metabolitler bu olay sonucu **15–keto–13, 14–dihidroprostaglandinler**'e dönüştürülürler. **15–Keto–13,14–dihidroprostaglandinlerin** plazmada eliminasyon yarılanma ömürleri, prostaglandinlerinkinden uzundur. Adıgeçen metabolitlerin plazma düzeyindeki değişmeler izlenerek vücutta prostaglandin oluşumundaki değişmeler izlenebilir. Ancak **metiili prostaglandinler,** PGDH ve PGR'ye dirençli olduklarından barsak çeperi ve karaciğerden geçerken yıkılmazlar ve ağız yolundan kullanılabilirler. (iii) **β–oksidasyon.** (iv) **Omega oksidasyon:** Son iki olay sonucu yan zincirden 4 karbon kopar ve **16 karbonlu (tetranor)** dikarboksilli asid metabolitler olan 2,3,4,5-tetranor-keto-13,14,dihidro-20-karboksil türevleri oluşur. Bu metabolit, PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$'nın idrardaki esas metabolitidir. **PGD_2,** daha önce belirtildiği gibi, dehidratasyona uğrayarak aktif bir metabolit olan **PGJ_2'ye dönüşür.**

Prostasiklin ($PGİ_2$) akciğerdeki prostaglandin uptake sistemi tarafından alınmaz ve bu organda parçalanmaz; fakat karaciğer ve böbrek gibi yapılardaki hücreler tarafından alınıp yukarıda PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ için bahsedilen metabolik değişikliklere maruz kalır. Bunun haricinde $PGİ_2$, büyük ölçüde kanda dolaşan esas metaboliti olan 6–keto–prostaglandin $F_{1\alpha}$'ya yıkılır; Bu, $PGİ_2$'ye göre daha stabil olan ve onun etkilerini zayıf olarak gösteren veya bazı etkilerini hiç göstermeyen bir metabolittir. Böbrek, karaciğer ve bazı dokularda bulunan 9–hidroksiprostaglandin

dehidrojenaz enzimi 6–keto–$PGF_{1\alpha}$'yı diğer bir stabil prostasiklin metaboliti olan **6–keto–PGE_1**'e çevirir. Bu sonuncu metabolitin kardiyovasküler ve antitrombositik etkileri insanda PGI_2'ninkilere göre oldukça zayıftır. PGI_2'nin idrardaki esas metaboliti 2,3-dinor-6–keto–PG $F_{1\alpha}$'dır.

Tromboksan A_2'nin metabolik inaktivasyonunun oldukça karmaşık olduğu sanılmaktadır. TxA_2, enzimatik –olmayan hidrolizle **TxB_2 adlı inaktif metabolite** dönüşür ve bu olayın yarılanma ömrü oldukça kısadır. Yakın zamana kadar bu maddenin vücutta TxA_2 oluşumunun iyi bir göstergesi olduğuna inanılırdı. Ancak adıgeçen metabolit kan numunesi damardan alındıktan sonra da (ex vivo) oluşmaya devam ettiği için, bu artifektuel ilave değer, ölçümlerin gerçekten daha fazla ölçülmesine yol açar. Bu nedenle TxB_2 ölçümü tromboksan A2 üretiminin iyi bir göstergesi değildir. TxB_2, karaciğerde **11– dehidro tromboksan B_2'ye** dönüşür ve bu metabolit onun plazmada en fazla bulunan metabolitidir. Adıgeçen metabolitin alınan kan nümunesi içinde oluşması sözkonusu olmadığından plazmadaki düzeyinin ölçümü, TxA_2 üretiminin ve plazma düzeyinin en iyi göstergesidir. TxB_2 kısmen, **2,3–dinor–tromboksan B_2'ye** dönüştürülür ve bu metabolit böbrekten itrah edilir; **idrardaki düzeyinin ölçümü** vücutta TxA_2 biyosentez hızının diğer bir göstergesidir.

FARMAKOLOJİK VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Prostaglandinlerin tümü gözönünde tutulduğunda, çok sayıda ve oldukça değişik etkilere sahip oldukları görülür. Bazılarının etki spektrumu görece dardır; örneğin prostasiklin esas olarak sadece trombositleri, damar düz kaslarını ve böbrekte renin salgılanmasını etkiler. Esas olarak mast hücrelerinden salıverilen prostaglandin D_2 vazodilatasyon ve bronkokonstriksiyon yapar. Öte yandan, prostaglandin E'ler ve $PGF_{2\alpha}$ görece geniş bir etki spektrumuna sahiptirler. Belirli bir yapıda bir prostaglandin türü, diğerine göre zıt tesir yapabilir. Genel kural olarak, diğer bazı otakoidler gibi prostaglandinlerin çoğu, damar düz kaslarını gevşetirler, diğer yapıların düz kaslarını (barsak ve uterus gibi) ise kasarlar.

Kardiyovasküler sistem: PGE'ler ve prostasiklin **güçlü vazodilatör** etkinlik gösterirler; etki güçleri plazma kininlerininkine yakın derecededir. Prostasiklinler bütün damar yataklarında vazodilatasyon yaparlar ve kan basıncını düşürürler. PGE_1 burun mukozasında vazokonstriksiyon yapar; fakat bu maddenin memelilerde damarlarda oluştuğu kanıtlanmamıştır. PGE_2 akciğerden geçerken önemli derecede inaktive edildiğinden, i.v. yoldan verildiğinde hipotansif etki gücü prostasiklininkine göre 4–8 kez daha düşüktür. İntraarteriyel olarak verildiklerinde, bu iki maddenin vazodilatör etki gücü birbirine yakındır. Prostasiklin (PGI_2) vazodilatör etkisi bakımından 6–keto– PGE_1 metabolitinden daha güçlüdür; ancak 6–keto PGE_1'in yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle prostasiklin'in yaptığı in vivo vazodilatasyondan kısmen sorumludur.

PGE_2 ve prostasiklinlerin vazodilatör etkileri, esas olarak **arteriyolleri ve prekapiler sfinkterleri** genişletmelerine bağlıdır. Kapilerler ve venülleri de genişletirler. Endotel hücre kültürleri üzerinde yapılan deneyler, mikrovasküler endotel'in, araşidonik asidi PGI_2'den ziyade PGE_2'ye dönüştürdüğünü göstermiştir. PGE_2 ve PGI_2 arter şeritlerini gevşettikleri halde, insan ve sıçanda ven şeritleri üzerinde etkisizdirler. Prostasiklin bazı arter şeritlerinde (köpek femoral arteri gibi) bifazik etki yapar ve yüksek konsantrasyonda kasılmaya neden olur. Prostasiklin ve PGE_2 adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe ederek dolaylı vazodilatör etki de meydana getirebilir.

Prostasiklin pulmoner kan basıncını düşürür. Bu madde kan basıncını etkilemeyen ufak dozlarda i.v. infüze edildiğinde, böbreklerde kan akımını artırır ve su, Na^+, K^+ ve Cl^- itrahını fazlalaştırır. Böbreklerde **renin salıverilmesi**nde rol oynayan fizyolojik faktörün renal prostaglandinlerden ziyade, prostasiklin olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Normal durumda renal prostasiklin etkinliği belirgin değildir ve indometasin verilmesi böbrek kan akımını etkilemez; fakat kanama, travma ve şok gibi **stres hallerinde** renal prostasiklin etkinliği artar. Bu durumlarda indometasin verilmesi renal kan akımını belirgin şekilde azaltır. PGD_2 sistemik dolaşımda (yüksek dozlar hariç) vazodilatasyon yaptığı halde, pulmoner damar yatağında daima vazokonstriksiyon yapar ve pulmoner arter basıncını yükseltir.

$PGF_{2\alpha}$ insanda arteriyel kan basıncını genellikle değiştirmez. Bazen hafif yükseltir; bunun nedeni, venüllleri ve venleri büzmesi, böylece venöz dönüşü artırıp kalp debisini artırmasıdır. Arteriyoller üzerindeki etkisi değişkendir; onları genellikle hafif büzer. Bazen arteriyolleri genişletip hipotansiyona neden olabilir. Gebe kadınlara abortus yapmak için uygulandığı zaman, yan tesir olarak hipertansiyon ve daha seyrek olarak hipotansiyon yapabildiği gözlemlenmiştir.

Tromboksan A_2, bütün damar yataklarında güçlü vazokonstriksiyon yapar. Variant angina nöbeti sırasında ve akut myokard infarktusunda koroner sinustan alınan kan örneklerinde TxA_2'nin metaboliti olan TxB_2 düzeyinin ve plazmada 11–dehidro– TxB2 ve idrarda 2,3, –dinor–TxB_2 düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Ancak TxA_2'nin spazm ve iskeminin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu gösterilememiştir. Adı geçen her iki klinik durumun ortak özelliği koronerler içinde trombus oluşumu ve trombosit aktivasyonudur. Bu durumlarda kompansatuvar bir reaksiyon olarak PGI_2 oluşumunun da arttığı görülmüştür. Öte yandan stabil (klasik) angina krizi sırasında TxA_2 ve PGI_2 oluşumunda artma olmaz.

İnsan veya deney hayvanlarına yeterli dozda indometasin verilerek siklooksijenazın inhibe edilmesi, total periferik damar rezistansını yükseltir. Bu durum normal olarak dokularda oluşan vazodilatör prostaglandinlerin oralarda damar rezistansını düşürerek dolaşımın homeostazına katkıda bulunduklarını gösterir. Bu etkiye bağlı olarak indometasin, renin salgılanmasını azaltmasına karşın insanda kan basıncını hafif yükseltir. Hipertansiyonlu hastalarda da indometasin kan basıncını yükseltir; bu durum özellikle düşük–reninli hipertansiyonlularda görülür. Yüksek reninli hipertansiyonlularda ise indometasin kan basıncını genellikle düşürür. İndometasinin bu etkileri diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar tarafından da oluşturulabilir.

Siklooksijenaz enzimini inhibe eden NSAİİ'lerin çoğu, hipertansiyonlu hastalar tarafından alınan diüretikler, beta–blokörler ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi antihipertansif ilaçlarm kan basıncını düşürücü et-

kilerini kısmen antagonize ederler. Bu durum indometasin, piroksikam, ibuprofen ve naproksen ile gösterilmiştir. Sulindak ve aspirin ile böyle bir etkileşmenin olmadığı görülmüştür. Antiinflamatuvar analjeziklerin antihipertansif ilaç etkisini antagonize etmelerinin mekanizması halen kesin olarak bilinmemektedir. Vazodilatör prostaglandinlerin tonik etkinliğinin ortadan kaldırılmasının, sodyum retansiyonunun ve adrenerjik aşırımın güçlendirilmesinin bu olayda rol oynadığı sanılmaktadır.

İn vivo deneylerde **kalp üzerinde** prostaglandinlerin direkt etkileri yoktur. Vazodilatör prostaglandinler ve prostasiklin, insanda refleks olarak taşikardi ve kalp debisinde artma yaparlar. İzole kalpte PGI_2 PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ pozitif kronotrop etki yaparlar. Ayrıca izole kalpte PGI_2 ve $PGF_{2\alpha}$ düşük konsantrasyonlarda antiaritmik etkinlik gösterir. TxA_2 ve lökotrienler ise aritmojenik maddelerdir. Akut anafilaktik şok sırasında kalpte TxA_2 , LTC_4, LTD_4 ve LTE_4 salıverildiği bulunmuştur; bu patolojik durumda aritmi, kardiyak arrest ve myokard infarktusu oluşmasında, adı geçen aritmojenik ve vazokonstriktör eikozanoidler rol oynayabilirler.

PGE_1 ve PGE_2 **kapiler permeabilitesini** artırır. İnsanda cilt içine injekte edilmeleri halinde histamin gibi Lewis'in üçlü cevabını oluştururlar. Bradikinin'in aynı yöndeki etkisini potansiyalize ederler. Kapiler permeabilite artması, esas olarak postkapiler venüllerin permeabilitesinin artmasına bağlıdır.

Üreme sistemi: Üreme sisteminin çeşitli kısımlarında **bol miktarda prostaglandin oluşur.** İnsanda sperma sıvısı içinde toplam prostaglandin konsantrasyonu, ml'de birkaç yüz µg'dir. **Koitus esnasında** sperma içinde vajinaya dökülen prostaglandinler kadının sistemik dolaşımına absorbe edilir. Absorbe edilen prostaglandinlerin spermatozoidlerin uterusa ve tuba uterinaya geçmesini ve ovumu döllemesini kolaylaştırdıkları bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Ayrıca **bazı kısır erkeklerde** spermada prostaglandin konsantrasyonunun azaldığı saptanmıştır.

İnsanda intravenöz olarak verilen PGE'ler ve PGF'ler gebelik olsun veya olmasın, uterusta **oksitosik etki** yaparlar; tonusu artırırlar ve ritmik kasılmalara neden olurlar. Ritmik kasılmalar, tonus üzerindeki etkiye göre daha uzun devam eder. Gebelik esnasında verilmeleri abortusa ve gebelik sonunda verilmeleri **doğum eyleminin başlamasına** neden olur (bak 85.Konu).

Doğum eylemi sırasında gebenin kanında ve amniyotik sıvısında prostaglandin düzeyi yükselir. Bunun doğum ağrılarının başlatılmasına ve sürdürülmesine katkısının olduğunu sanılmaktadır. Ancak kesin bir neden–sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Gebeliğin son iki trimestresi sırasında bir süre aspirin verilmesi doğum eyleminin başlamasını geciktirir ve eyleminin süresini uzatır.

Bazı memeli türlerinde **ovülasyondan önce** plazmada luteinleyici hormon düzeyindeki ani belirgin yükselmenin, bu olaydan önce oluşan $PGF_{2\alpha}$ düzeyindeki artmaya bağlı olduğu ve bu prostaglandinin hipofizden luteinleyici hormon salgılanmasını artırdığı ileri sürülmüştür. Bu etki, olasılıkla gonadotropin salıverici hormonun (GnRH'nin) ön hipofizin gonadotrof hücrelerindeki etkisini fasilite etmek suretiyle meydana getirilir. İndometasin ve aspirin gibi prostaglandin sentez inhibitörleri ovülasyonu inhibe edebilirler.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$'nın üreme sistemi ile ilgili diğer bir endokrin etkisi, döllenme ve nidasyon olmayan durumlarda **corpus luteum'un gerilemesine (luteolizise) neden olmasıdır.** Bu etki histerektomiden sonra da görülür. İnsanda uterus, Fallop boruları ve overlerde oldukça fazla $PGF_{2\alpha}$ sentez edilir. Dışardan i.v injeksiyon suretiyle yeterli bir süre verilen $PGF_{2\alpha}$ da luteolizis oluşturur ve plazmada projesteron düzeyini azaltır. Bu etkinin, gonadotropik hormonlara karşı corpus luteum hücrelerinin duyarlığının azaltılmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Luteolitik etkili PGF analoğu prostaglandinlerin ileride belirtildiği gibi veteriner hekimliğinde ilaç olarak önemi vardır.

Gastrointestinal kanal: PGE_1, PGE_2 ve prostasiklin insana i.v. olarak injekte edildiklerinde mide asid salgısını güçlü bir şekilde **inhibe ederler.** Gerek bazal salgılanmayı ve gerekse çeşitli faktörler tarafından (yemek, vagal stimülasyon, gastrin, histamin, kafein ve insulin gibi) stimüle edilmiş salgılanmayı azaltırlar. Salgı hacmi, asid ve pepsin miktarı gibi üç parametre bakımından da azalma olur. **Mide asid salgısının azaltılmasında,** adı geçen PGE'lerin ve PGI_2'nin aşağıdaki **iki etkisi** rol oynar: (i) paryetal hücrelerde siklik AMP oluşumunu inhibe etmeleri (histamin sAMP oluşumunu artırarak asid salgısını artırır) ve (ii) G hücrelerinden gastrin salıverilmesini baskılamaları. İntravenöz yoldan uygulandığında mide asid salgısını azaltma yönünden PGI_2, PGE_2 den birkaç kat daha güçlü etkinlik gösterir; ancak deneysel olarak intraarteriyel verilirse güçlülük sırası tersine döner. **PGE_1 ve PGE_2'nin analogları** (rioprostil, mizoprostol ve enprostil gibi), asid salgısını PGE_1 ve PGE_2'den daha güçlü bir şekilde inhibe ederler. Prostaglandinler mide ve barsakta **mukus salgısını** ve **pankreasın dış salgısını** artırırlar.

PGE'lerin ve PGI_2 nin ilk olarak midede gözlenen ve sonra diğer dokularda da saptanan diğer bir etkisi **sitoprotektif (hücre koruyucu)** etkidir. Bu etki hücrenin zedeleyici ve öldürücü etkenlere karşı direncinin artırılmasıdır ve midede asid ve pepsin salıverilmesini inhibe edici (antisekretuvar) etkiden bağımsızdır. Prostaglandinlerin **antiülserojenik tesirinde** her iki etki de rol oynar. Sitoprotektif etki, mide salgısını etkileyemeyecek kadar ufak olan konsantrasyonlarda da gözükür; örneğin mizoprostolun 25 µg dozunda ağızdan verilmesi insanda midede sitoprotektif etki yapar; fakat asid salgısını etkilemez, bunun için mizoprostolun 100–200 µg dolayında verilmesi gerekir. **Sitoprotektif etki aşağıdaki temel etkilere dayanır:** (i) mukus salgısının artması, (ii) mukozal HCO^-_3 salgısının artması, (iii) mukoza bariyerinin negatif elektrik potansiyelinin artırılması sonucu H^+'nin geri difüzyonunun (back-diffusion) azaltılması, (iv) mukozadan geçen kan akımının arttırılması, (v) mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesinin artırılması ve (vi) epitel hücrelerinin lizozom membranlarının stabilitesinin pekiştirilmesi. Prostaglandinler, prostasiklin ve bunların analoglarının sitoprotektif etkinliği oldukça yaygın ve kapsamlı bir olaydır; **mide dışında da ortaya çıkar.** Örneğin bu etkinlik sayesinde adıgeçen maddeler dokuları (myokard, pankreas, karaciğer, beyin ve lökositler dahil) iskeminin zedeleyici etkisine karşı da koruyabilirler. Prostasiklin'in stabil analogu iloprost ile bu konuda yoğun çalışmalar yapılmıştır. İskeminin zedeleyici etkisine karşı koruma, direkt sitoprotektif etkiden ziyade, iskemi ve onu izleyen reperfüzyon sırasında dokudan **serbest oksijen radikallerinin, TxA_2 ve lökotrienlerin salıverilmesinin** prostasiklin ve benzerleri tarafmdan azaltılmasına bağlıdır.

PGE_2'nin metilli bir analogu olan **mizoprostol** antiülserojenik güçlü etki yapması nedeniyle, analjeziklere karşı mide mukozasını korumak için, Türkiye dahil bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Aspirin ve benzeri ilaçların ülser yapmaları ve gizli veya açık mide kanaması yapmaları, midede koruyucu prostaglandinlerin oluşumunu azaltmalarına bağlı olabilir. Bu ilaçlar ağızdan mizoprostol (200 μg) ile birlikte verilirlerse ülser ve kanama yapıcı etkinlikleri azalır (bkz. 95. Konu). Metilli PGE_1 analogu olan **rioprostil** peptik ülser tedavisinde kullanılmak üzere Avrupa ülkelerinde pazarlanmıştır. Prostaglandinler ve PGI_2 sitoprotektif etkilerini diğer yerlerde ülser oluşmasına karşı da yaparlar. Şöyle ki, kanserli hastalarda irradiyasyon veya antineoplastik ilaca bağlı ağız ülserleri üzerine, PGE_2 solüsyonu sürülmesi kısa zamanda düzelmeye neden olur. Adı geçen prostaglandin analogları; antiinflamatuvar ilaç alan ve mide–barsak zedelenmesine yaşa bağlı olarak eğilim gösteren **yaşlı hastalar için tavsiye edilirler.**

PGE_1 ve $PGF_{2\alpha}$ (fakat PGI_2 değil), ince barsak mukozasında **su ve sodyum absorpsiyonunu** inhibe ederler, koleradakine nitelik yönünden benzeyen bir şekilde **sulu diyare yaparlar.** Bu prostaglandinlerin ve kolera toksini'nin adenilil siklazı aktive ettikleri ve barsak epitel hücrelerinde sAMP düzeyini yükselttikleri gösterilmiştir. Bu gözlem, kolera toksininin barsakta prostaglandinler aracılığı ile etki yaptığı hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur; fakat daha sonra bunun doğru olmadığı anlaşılmıştır. **Kolera toksini,** stimülatör düzenleyici proteini (G_s'yi) stimüle etmek suretiyle enzimi aktive eder. İnsanda PGE'ler ve PGF'ler **barsakların tonus ve motilitesini** artırırlar. Bu etkileri direkt niteliktedir ve atropin ile önemli derecede azaltılmaz. Sonuçta barsak transit süresini kısaltırlar ve **karın krampı** yapabilirler. PGI_2 ve TxA_2'nin barsaklardaki kasıcı etkisi zayıftır. **Lökotrienlerin** ise güçlü kasıcı etkisi vardır.

Bronşlar: Akciğerlerde damar yatağında oluşan esas prostanoid prostasiklin, bronşlarda oluşan ise prostaglandinlerdir. **PGE_1 ve PGE_2** bronş düz kaslarını gevşetirler ve **bronkodilatasyon** yaparlar. **$PGF_{2\alpha}$** ise **bronkokonstriksiyon** yapar; bu etkisi insanda abortus yapmak için i.v. olarak verildiğinde de belirgin şekilde ortaya çıkabilir. Bazı astmalılarda aspirin ve indometasin gibi siklooksijenaz inhibitörleri, bronkospazma neden olurlar, bu durumun adı geçen ilaçlar tarafından bronkodilatör etkili PGE'lerin sentezinin azaltılmasına bağlı olduğu ileri sürülmüşse de bu geçerli değildir. Diğer NSAİİ'lerle de oluşabilmesine karşın "aspirine duyarlı astma" adı verilen bu hastalığın her ne kadar mekanizması açık olmasa da, aspirin ve diğer NSAİİ'lerle siklooksijenazın inhibisyonundan sonra düzeyleri artan ve astmanın çeşitli semptomlarını oluşturabilen sülfidopeptid lökotrienlerle (LTC_4, LTD_4 ve LTE_4) ilişkili olduğu kabul edilmektedir.

Kanın şekilli elemanları ve trombozun kontrolu: PGE_1 ve PGD_2 **trombositlerin agregasyonunu** güçlü bir şekilde inhibe ederler. Damarların lumene bakan yüzündeki endotel hücrelerindeki siklik endoperoksidlerden oluşan **prostasiklin** de aynı etkiyi gösterir ve trombositlerin gerek damar endoteline yapışmalarını **(adezyonu)** ve gerekse birbirlerine yapışmalarını **(agregasyonu) önler.** Bu duruma göre, damar endotel hücreleri trombus oluşumunu engelleyen prostasiklin nedeniyle lokal bir savunma mekanizması ile donatılmışlardır. Bu mekanizma endotelden salıverilen **nitrik oksid ile pekiştirilir.** $PGF_{2\alpha}$ fizyolojik konsantrasyonlarda agregasyonu etkilemez, yüksek konsantrasyonda TxA_2'yı antagonize eder.

Prostasiklin trombosit agregasyonunu yani kümelenmesini önleyen maddelerin en güçlüsüdür; PGE_1 ve PGE_2 bu yönden 2–40 kez daha az güçlüdür. Prostasiklinin, vazodilatör olarak az etkin bir metaboliti olan 6–keto–PGE_1 insanda bu bakımdan prostasiklinden 10 kez daha zayıf etkilidir. Prostasiklin'in **agregasyon (trombosit–trombosit etkileşmesi) üzerindeki inhibitör etkinliği,** adezyon (trombosit–damar çeperi veya trombosit-kolajen etkileşmesi) üzerindekinden daha güçlüdür. Prostasiklin ikinci olayı etkilemeyen konsantrasyonlarda birinciyi inhibe edebilir. Prostasiklin trombositlerin agregabilitesini azalttıktan başka yeni oluşmuş trombosit agregatlarını dağıtır, bu nedenle i.v. injeksiyonundan sonra kandaki trombosit agregatları kaybolur. Kanama testinde kanama süresini uzatır. İçinden kan geçen plastik boruların çeperinde oluşan beyaz trombusları dağıtabilir. Prostasiklin, PGE_1 ve PGD_2'nin trombositlerin agregabilitesini azaltmaları, bu hücrelerin sitoplazma membranı üzerinde kendilerine özgü reseptörleri aktive ederek onların **adenilil siklaz–sAMP sistemini stimüle etmelerine** bağlıdır. Fosfodiesteraz inhibitörü dipiridamol ve teofilin bu maddelerin antitrombotik etkinliğini artırır.

Prostasiklin'in **antitrombotik etkinliğine** katkıda bulunan diğer bir etkisi **fibrinolitik** etkisidir. Bu etkiyi in vivo olarak oluşturur, in vitro oluşturmaz. Vücutta prostasiklinden oluşan 6–keto–PGE_1 metabolitine bağlı bir etkidir. Prostasiklin veya iloprost'un i.v. injeksiyonu,doku plazminojen aktivatörünün plazma düzeyini yükseltir; ancak bunların fibrinolitik etkinliği orta derecededir ve streptokinazınki kadar yüksek değildir.

Siklik endoperoksidler, PGE_2 ve tromboksan A_2 ise trombosit agregasyonunun güçlü bir şekilde stimüle ederler. Trombositlerin çeşitli etkenler tarafından aktive edilmesi ve parçalanması tromboksan A_2 salıverilmesine neden olur. Böylece trombus oluşumu kolaylaşır. TxA_2'nin trombotik etkisi, trombositlerde **kalsiyum iyonunu mobilize ederek** adenilil siklazı dolaylı bir şekilde inhibe etmesine bağlıdır. TxA_2, trombositlerin bazal siklik AMP düzeyini azaltmaz; fakat prostasiklin ve benzeri maddeler tarafından stimüle edilen hücrelerde artmış **siklik AMP düzeyini düşürür.** Trombositlerin agregasyonu sırasında TxA_2 salıverilmesine eşlik eden iki olay, ADP salıverilmesi ve PAF salıverilmesidir. PGE_2, esas olarak TxA_2'nin ve siklik endoperoksidlerin agregan etkisini potansiyalize ederek etki yapar (proagregan etki).

Bu bulgulara dayanarak, **trombosit fonksiyonunun** siklik AMP aracılığı ile etki yapan iki zıt faktör (prostasiklin ve tromboksan A_2) tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür. Tromboz oluşumunun kontrol altında tutulmasında **prostasiklin/tromboksan A_2 oranı** önemli rol oynar. Aspirin ufak dozda, trombositlerin siklooksijenaz enzimini oldukça selektif bir şekilde inhibe ederek, bu hücrelerde tromboksan A_2 oluşumunu azaltır ve tromboz oluşumuna engel olur. Bunun için üç günde bir 200 mg aspirin verilmesinin bile yeterli olduğu bildirilmiştir. Aspirin ve benzer ilaçlar myokard infarktusu geçirmiş hastalarda, bu tesirleri nedeniyle tromboza bağlı komplikasyonları ve yeniden infarktus oluşunu kısmen önleyebilirler (bkz. 45. Konu).

Damar çeperinde prostasiklin sentaz içeren **endotel hücrelerinin zedelenmesinin** ateroskleroz plaklarının oluşmasına yol açtığı sanılmaktadır. Bu plaklarda oluşan lipid hidroperoksidler, prostasiklin sentazı inhibe ederler. Bu duruma göre prostasiklin sentezinin bozulması, tromboz yanında uzun vadede **ateroskleroz gelişmesini** de kolaylaştırabilir.

PGE_1, **eritrositlerin deforme edilebilme yeteneğini** (deformabiliteyi) artırır; PGE_2 ise azaltır. Deformabilitenin azalması eritrositlerin ömrünü azaltabilir. PGE_2 oksijenden fakir kan nümunelerinde eritrositlerin orak şekli almalarını ("sickling") kolaylaştırır. PGE'ler, **T lenfositlerinin** proliferasyonunu ve sitokinleri salıvermesini ve **B lenfositlerinin**, antikor sentez edebilen plazma hücrelerine dönüşmelerini inhibe ederler. Bu etkilere bağlı olarak **immünosupresif etkinlik** gösterebilirler.

Böbrekler ve idrar oluşumu: Böbreklerde **glomerüllerde ve diğer damarlarda** PGI_2, PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ oluşur; **interstisyel doku, tubuluslar ve toplayıcı kanallarda ise** esas olarak PGE_2 oluşur. Böbrekte hemodinamik düzenlemelerde rol oynayan siklooksijenazın **COX–1,** su ve elektrolit itrahının düzenlenmesinde rol oynayan siklooksijenazın ise esas olarak **COX–2** olduğu saptanmıştır. PGE_2 en fazla distal tubulus ve toplayıcı kanalların epitelinde oluşur ve buralarda su ve elektrolit reabsorpsiyonunu bazolateral membrandaki Na^+, K^+–ATPazı inhibe ederek bozar. Prostasiklin'in bu transport olaylarına etkisi pek yoktur. Böbrekte PGI_2 damardan (glomerülden) zengin olan kortekste medulladakinden daha fazla bulunur. **PGE'ler ise medullada daha fazla bulunurlar. Bazal durumda** renal prostanoid sistemi esas olarak kalikrein–kinin sistemi tarafından düzenlenir; hemoraji ve benzeri **stres durumlarında** ise düzenleme renin–anjiotensin sistemi tarafından yapılır.

Prostaglandinlerin ve prostasiklin'in **böbrekle ilgili başlıca fonksiyonel parametreler üzerindeki etkileri** aşağıda belirtilmiştir.

(i) Renal kan akımı: Daha önce kardivasküler etkiler bölümünde belirtildiği gibi damarların ve bu arada glomerüllerin çeperinde oluşan prostasiklin, böbrek kan akımını artırıcı bir etken olarak çalışır. PGE_2, PGI_2 ve PGD_2 böbrekte güçlü vazodilatör etki yaparlar ve kan akımının, kortikal nefronlardan jukstaglomerüler nefronlara redistribüsyonuna neden olurlar. Ancak fizyolojik koşullarda böbreğin endojen vazodilatör prostanoid sisteminin tonik bir etkinliği olmadığı sanılmaktadır; çünkü prostaglandin ve prostasiklin biyosentezini inhibe eden NSAİİ'ler böbrek kan akımını değiştirmezler ve böbrekle ilgili zararlı etkileri yoktur. Halbuki kanama, şok, travma, assitli siroz, böbrek iskemisi ve böbrek fonksiyonunun diğer tür bozuklukları bulunan veya düşük sodyum diyeti ya da diüretik tedavisi altındaki hastalarda, dolaşan kanda anjiotensin veya katekolaminler gibi güçlü vazokonstriktör maddelerin düzeyi yükselir; bu durumda renal kan akımını normal düzeyde tutmak ve vazokonstriksiyonu kompanse etmek için renal prostasiklin üretimi artar. Bu gibi kimselerde **aspirin, indometasin ve benzeri NSAİİ'lerin verilmesi** renal prostasiklin üretimini azaltır, böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür; dekompansasyon sonucu **böbrek yetmezliğine yol açabilir.**

(ii) Su reabsorpsiyonu: PGE_2 toplayıcı kanal hücreleri üzerinde yerleşmiş bulunan, vazopresine –bağımlı adenilil siklazı inhibe eder. **Vazopresin etkisinin antagonize edilmesine** bağlı olarak diüretik etki yapar. Vazopresin böbrekte prostaglandin sentezini ve idrarla itrahını artırır; böylece kendi etkinliğini frenler. **İndometasin** verilerek prostaglandin oluşumunun azaltılması vazopresin etkinliğini artırır, idrar osmolalitesini yükseltir. Bunda indometasin'in, medüller kan akımını azaltarak medulladaki ekstraselüler sıvının "yıkanmasını" (wash–out) azaltması ve böylece medullanın hiperosmolalitesini artırması da rol oynar. Prostaglandinlerin vazopresin ile birlikte **toplayıcı kanalların permeabilitesinin modülasyonunda** rol oynaması olasılıdır.

(iii) Renin –anjiotensin sistemi ile etkileşme: Prostasiklin'in böbreklerde **renin salgılanmasını stimüle eden** esas prostanoid olduğu sanılmaktadır. PGE_2'nin böbrek dilimlerinde renin salgılanmasını artırdığı, $PGF_{2\alpha}$'nin ise inhibe ettiği gösterilmiştir. **İndometasin** gibi siklooksijenaz inhibitörü olan ilaçlar renin salgılanmasını inhibe ederler. İnsanda prostasiklin infüzyonu PRE'yi yükseltir. Anjiotensin II ve III'ün adrenal korteksinde aldosteron sentez ve salgılanması üzerindeki stimülan etkilerinin kısmen **prostaglandinler aracılığı** ile olduğu anlaşılmıştır. Siklooksijenaz inhibitörü ilaçlar, anjiotensinler tarafından aldosteron salgılanmasını kısmen inhibe ederler. PGI_2 **böbrekten eritropoietin salgılanmasını** da artırır.

(iv) Na^+ ve Cl^- itrahı: PGE_2, PGI_2, PGD_2 ve daha düşük derecede olmak üzere $PGF_{2\alpha}$ böbrek tubuluslarında Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonunu inhibe ederek **tuz itrahını artırırlar.** PGE_2 özellikle distal tubulus ve toplayıcı kanallarda oluşur. Sentezinin adıgeçen yerlerde lokalize olan **kalikrein–kinin sistemi** tarafından aktive edildiğine ve düzenlendiğine inanılmaktadır. PGE_2 tarafından medulla kan akımının değiştirilmesi **(redistribüsyon)** da tuz reabsorpsiyonunun azaltılmasına katkıda bulunur. Lokal oluşan prostaglandinlerin böbreklerden tuz itrahına katkısı konusundaki yayınlanmış bulgular oldukça çelişkilidir.

Güçlü vazokonstriktör olan **tromboksan A_2 ve endoperoksid analogları** böbrek dolaşımı içine uygulandıklarında renal damar yatağını büzerler, renal kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını, elektrolit ve su itrah hızını azaltırlar. Tromboksan A_2'nin su ve elektolit itrahını azaltması; kan akımını azaltması yanında tubuluslar üzerindeki direkt etkisine de bağlıdır.

Periferik sinir sistemi : PGE'ler, PGD_2 ve daha ufak ölçüde olmak üzere PGI_2 sempatik adrenerjik sinir uçlarından **noradrenalin salıverilmesini,** kullanılan doza göre, genellikle **inhibe ederler.** Adrenerjik sinir stimülasyonu, noradrenalin ile birlikte prostaglandin E'lerin salgılanmasına neden olduğundan, onların adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salgılanmasının **feedback kontrolunda rol oynamaları** olasıdır. PGE'lerin, sinir ucundan adrenerjik vezikül içeriğinin parsiyel ekzositozla çıkışı sırasında membranın delinmesi sonucu salıverildiği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. $PGF_{2\alpha}$ ise adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini fasilite eder.

Prostaglandinler, nöroefektör kavşaklarda, kolinerjik sinir uçlarından, **asetilkolin salıverilmesini** ise genellikle artırırlar. Otonom gangliyonlar ve adrenal medullası üzerindeki direkt etkileri in vivo incelemelerde belirgin bulunmamıştır.

İnsanda cilt içine **PGE'lerin injeksiyonu ağrıya neden olur.** Bu ağrı bradikininin yaptığı kadar şiddetli değil-

dir; geç başlar ve daha uzun devam eder. Prostaglandinler insanda intraarteriyel bradikinin uygulanmasının oluşturduğu ağrıyı potansiyalize ederler. Aynı şekilde deney hayvanlarında bradikininle oluşturulan "ağrılı" reaksiyonları ve otonomik refleksleri artırırlar. Göze, burun, boğaz ve alt solunum yolları mukozasına prostaglandin solüsyonunun lokal uygulanması **tahrişe neden olur. LTB_4 de,** diğer etkenlerin yaptığı ağrıyı potansiyalize eder.

Myokard iskemisinin lokal kalikrein aktivasyonuna neden olduğu ve böylece oluşan bradikinin tarafından myokardda sentezi artırılan prostaglandinlerin bradikinin ile birlikte anginal ağrının oluşmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.

SSS: Prostaglandinler, diğer dokular gibi, santral sinir sisteminde de bulunurlar. Beyinde en fazla bulunan tür, PGE_2'dir ve özellikle **hipokampus, eminentia media ve pineal bez**de yoğunlaşmıştır. PGI_2 serebrospinal sıvıda bulunur ve kaynağı damar endotelidir. İnsanda PGE_2'nin metil ester analoglarının i.m. injeksiyonu üşüme, titreme ve sedasyona neden olur; antikonvülsan etki yapar. $PGF_{2\alpha}$ injeksiyonu ise ateş ve başağrısı oluşturur; epilepsili hastalarda grand mal nöbetini tetikleyebilir. Prostasiklin infüzyonu kısa süreli ruhsal depresyona neden olabilir.

Henüz kan–beyin engeli oluşmamış birkaç günlük civcivlere verildiğinde PGE_1 sedatif ve antikonvulsan etkiye, $PGF_{2\alpha}$ opistotonus ve bacaklarda ekstansiyon gibi motor eksitasyon belirtilerine neden olur. Kedilerde beyin ventrikülleri içine prostaglandin E_1 injeksiyonu, uzun süre spontan hareketlerin durmasına ve katatoniye benzer bir durum oluşmasına neden olur; $PGF_{2\alpha}$ ise etkisizdir. Esrarın aktif maddesi tetrahidrokanabinol (THC)'in kataleptik etkisinin oluşmasında beyin prostaglandinlerinin katkısı olduğu ileri sürülmüştür. Striatumdaki prostaglandinlerin dopaminerjik etkinlik üzerinde selektif bir inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir.

Mikroiyontoforezle lokal uygulanan PGE'lerin **beyincikteki Purkinje hücrelerin**de noradrenalinin yaptığı inhibisyonu antagonize ettikleri gösterilmiştir. $PGF_{2\alpha}$ böyle bir etki yapmaz. Sıçanda PGE_2'nin hipotalamusun belirli yerlerine veya üçüncü ventriküle injeksiyonunun **sempatik hiperaktivite** oluşturduğu ve kan basıncını yükselttiği gözlenmiştir.

İndometasin'in beyin prostaglandin düzeyini % 80 oranında düşürmesine karşın striatumda monoaminlerin turnover'ini etkilemediği görülmüştür. Öte yandan PGE_2'nin beyin GABA düzeyini % 30–50 oranında yükselttiği bulunmuş ve antikonvülsan etkisinin buna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

İnfeksiyon hastalıklarında oluşan **ateşte,** bakterilerin salgıladığı pirojenin belirli sitokinlerin sentez ve salgılanmasını artırdıkları, onların da hipotalamustaki termoregülatör merkezi PGE_2 oluşumunu artırarak etkilediklerine inanılmaktadır. Aspirin ve benzeri ilaçların prostaglandin sentezini azaltarak ateşi düşürdüğü ileri sürülmüştür (bkz. 66. Konu). SSS'de bulunan bir diğer prostaglandin olan PGD_2'nin uyku oluşmasındaki katkısı konusunda kanıtlar bulunmaktadır.

Endokrin sistem : Prostaglandinlerin üreme ile ilgili endokrin etkilerine yukarıda değinilmiştir, PGE_1 yağ dokusunda **antilipolitik etki** gösterir; adrenalin ve diğer lipolitik hormonların etkilerini antagonize eder.

TSH, tiroid bezinde tiroid hormonlarının sentezi yanında prostaglandin sentezini de artırır. PGE_1 injeksiyonu, tiroid bezinde **TSH'ninkine benzeyen stimülan etki**ye neden olur ve hormon sentezi ile ilgili bazı olayları hızlandırır. Tiroidin medüller karsinomunda PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ salıverilmesi aşırı derecede artar ve bazı belirtilere neden olur. Prostaglandinler, kemikteki kalsiyum mobilizasyonu üzerinde paratiroid hormonunkine benzeyen artırıcı bir etki yaparlar. Bu etkileri doku kültürlerinde de oluşur.

Prostaglandinler **ön hipofiz**den TSH, ACTH, büyüme hormonu, LH ve FSH salgılanmasını artırabilirler; ancak bu etkilerin adıgeçen hormonların salgılanmasında fizyolojik öneminin olup olmadığı belli değildir. **Adrenal korteks**inde PGE_2, tıpkı ACTH gibi, steroidojenezi hızlandırır; kortizol ve aldosteron salgılanmasını artırır. Hipotalamusta lokal prostaglandinlerin **CRH salgılanması**nda modülatör rolü oynayabilecekleri ileri sürülmüştür. **Somatostatin**'in mide asid salgılanmasını inhibe etmesinde, hiç olmazsa kısmen prostaglandinler aracılık eder; indometasin bu etkiyi kısmen bloke eder. **Overler**de LH–benzeri bir etki ile projesteron salgılanmasını akut olarak artırırlar. $PGF_{2\alpha}$'mn **luteolitik etkisi**ne ileride değinilmiştir.

Göz: İriste önemli derecede PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ sentez edilir ve aköz hümör içine salıverilir. PGE'lerin ve $PGF_{2\alpha}$'nın ön kameraya injeksiyonu **miyozis** oluşturur. PGE'ler tavşanda, **göziçi basıncı**nı yükseltirler; fakat diğer memelilerde etkisizdirler.

İlginç olarak **açık açılı glokomu** olan hastalarda aköz hümörde PGE_1 düzeyi belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Buna dayanarak, anılan hastalığın etiyolojisinde prostaglandin E_1'in rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Göz içindeki dokuların bazı iltihaplarında da hümörde prostaglandin düzeyi yükselir.

Kemiklere etkisi : Kemik kültürlerinde prostaglandin E'ler paratiroid hormonuna yakın bir derecede etkinlik gösterirler ve **kemik rezorpsiyonunu stimüle ederler;** bu etkiye dokuda sAMP **düzeyinin artması** eşlik eder. Çeşitli solid tümörlerin neden olduğu **hiperkalsemi**ye PGE'lerin aracılık ettiği ileri sürülmüştür. **İndometasin'in ve aspirin**'in bazı olgularda (hepsinde değil) tümöre bağlı hiperkalsemiyi düşürebildiği bulunmuştur.

Antimetastatik etki: Deney hayvanlarında oluşturulan bazı malign tümör çeşitlerinde prostasiklin'in metastas oluşmasını engellediği saptanmıştır; bu olayın prostasiklin'in damar içinde trombosit agregasyonunu ve böylece kapiler tıkanmasını önlemesi ile ilgili olduğu belirtilmiştir.

Eikozanoid reseptörleri ve eikozanoidlerin etki mekanizması: Prostaglandinlerin etkileri, hedef hücrelerinin membranlarında bulunan özel prostaglandin reseptörlerinin aktivasyonu sonucu oluşur. Kennedy ve diğ. (1982), eikozanoid reseptörlerini, çeşitli agonistlerin güçlülük sırasına bakarak **DP, EP, FP, İP** ve **TP reseptörleri** olarak sınıflandırmışlardır; bunların doğal kaynaklı en güçlü agonistleri sırasıyla prostaglandin D_2, prostaglandin E_2, prostaglandin $F_{2\alpha}$, prostasiklin ve tromboksan A_2'dir. TP (tromboksan) reseptörleri, siklik endoperoksidler (PGG_2 ve PGH_2) tarafından da aktive edilir ve bunlara tromboksan/endoperoksid reseptörü adı da verilir. Hepsi de hücre yüzeyinde yerleşmiş **yedi transmembranal segmentli, G–proteini ile kenetlenen reseptörler**dir; bunları kodlayan cDNA'lar yapılmış ve bunlar klonlanarak reseptörler

eksprese edilmiştir. EP (prostaglandin E) reseptörlerinin EP_1, EP_2, EP_3 ve EP_4 **alt-tipleri** belirlenmiştir. **EP_1'ler** hücre içi Ca^{2+} düzeyini yükseltirler ve PGE_1'nin düz kas kasıcı etkisine aracılık ederler. **EP_2'ler** ise adenilil siklazı stimüle ederler ve PGE_2'nin düz kas gevşetici etkisine aracılık ederler. EP_3 reseptörler farklı G proteinlerine kenetlenirler ve intraselüler Ca^{2+} düzeyini artırırlar veya adenilil siklazı inhibe ederler; düz kas kasılması, nöromediyatör salıverilmesinin inhibisyonu ve adipositlerde lipolizin inhibisyonu gibi çeşitli etkilere aracılık ederler. **EP_4**'ler adenilil siklazı stimüle ederler, vazodilatasyon ve T lenfosit inhibisyonu yapar.

Damar düz kasları ile ilgili olanlar dışında kalan prostaglandin etkilerinin (endokrin bezler, dış salgı bezleri ve kan hücreleri üzerinde olanlar gibi) hücrelerde **adenilil siklazın aktivasyonuna veya inhibisyonuna** bağlı olduğunu gösteren çok sayıda bulgular vardır.

Lökotrien reseptörlerine ileride değinilmiştir.

FİZYOLOJİK VE PATOLOJİK OLAYLARDAKİ ROLLERİ

Vücutta bir kısmının her yerde bulunması, hepsinin çoğu yerde güçlü etkinlikler göstermeleri ve salıverilmelerinin pek çok etkene bağlı olarak değiştirilmesi, prostaglandinlerin bazı fizyolojik ve patolojik olayların mediyatörü ya da modülatörü olduklarının ileri sürülmesine neden olmuştur. Tromboksan'ın pıhtı ve tromboz oluşumundaki katkısına daha önce değinilmiştir.

Çeşitli bulgular ve özellikle aspirin, indometasin ve benzerleri gibi **antiinflamatuvar analjezik ilaçların** kısıtlı sayıdaki etkileri dışında, fizyolojik fonksiyonların bozulmasına bağlı belirgin farmakodinamik etki oluşturmamaları, prostaglandinlerin vücutta normal durumda mediyatör olarak fazla bir katkılarının olmadığını telkin eder. Daha önce belirtildiği gibi, birçok olayda mediyatör rolü değil, fakat **modülatör rolü oynamaları** olasıdır.

İnflamasyon: Prostaglandinlerin, prostasiklinin ve lökotrienlerin dokuda çeşitli etkenlerden ileri gelen lokal iltihap hallerinde iltihaplı bölgede konsantrasyonlarının yükseldiği bulunmuştur. Bu maddelerin iltihap oluşumuna önemli katkıda bulunmaları olasıdır. PGE'ler için bu olasılığı doğrulayan **başlıca bulgular** şunlardır: (i) PGE'ler lokal uygulandıklarında **damar permeabilitesini artırırlar**, kızarıklık, ödem ve ağrı gibi belirtilere neden olurlar, (ii) Akut iltihaplı dokuda **sentezleri artar,** (iii) Lökositlerin doku içine infiltrasyonuna neden olurlar; başka bir deyişle, **lökotaktik etki** yaparlar, (iv) İltihaplı dokuda salıverilen histamin, serotonin ve bradikinin gibi **otakoidlerin etkilerini potansiyalize ederler.**

Prostaglandinlerin inflamasyon olayına katkıları 66. Konuda ayrıntılı olarak belirtilmiştir. **PGE_2,** proinflamatuvar ve hiperaljezik etki yönünden en güçlü prostanoiddir. Lökotrienlerden **LTB_4** bilinen **en güçlü kemotaktik maddedir.** Lökotrienlerin psöriyazis ve inflamatuvar kolon hastalıklarında iltihap oluşmasında rol oynadığına inanılmaktadır. Dört serisi lökotrienler, astmalı hastalarda bronkospazm ve bronş çeperinde iltihap oluşmasında rol oynarlar (bkz. 52. Konu). **Eikozapentaenoik asid (EPA)**'dan oluşan **5 serisi lökotrienlerin** proinflamatuvar ve bronkokonstriktör etkileri, araşidonik asidden oluşan 4 serisi lökotrienlerinkine göre çok zayıftır; EPA'dan oluşan TxA_3 de zayıf etkilidir. Ayrıca EPA ve dokozapentaenoik asid, araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından proinflamatuvar prostanoidlere dönüşümünü yarışma (kompetisyon) suretiyle inhibe edebilir. Bu nedenlerle **EPA içeren diyetle beslenmenin** alerjik reaksiyon, psöriyazis, romatoid artrit ve inflamatuvar kolon hastalığının (ülseratif kolit gibi) belirtilerini azaltabileceği ileri sürülmüştür.

Prostaglandinlerin ve lökotrienlerin yukarıda bahsedilen çeşitli parametrelerde proinflamatuvar etkiler göstermeleri ve siklooksijenaz enzimini inhibe eden NSAİİ'lerin yaygın olarak ve bazı özel durumlarda da 5-lipoksijenaz sentez inhibitörlerinin antiinflamatuvar olarak kullanılmalarının yanında ilginç olarak çeşitli siklooksijenaz ve lipoksijenaz ürünlerinin de antiinflamatuvar etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Bu ürünler, özellikle inflamasyonun rezolüsyonunda (ortadan kalkmasında) önemli roller üstlenmektedirler. İnflamatuvar rezolüsyon uzun yıllardır bilinmesine karşılık, inflamasyondan sorumlu proinflamatuvar mediatörlerin etkisinin ortadan kalkmasıyla meydana gelen pasif bir olay olarak yorumlanmıştır. Son zamanlarda inflamatuvar rezolüsyonun aktif bir olay olduğu ve bu olayda özellikle lipid mediatörlerin rolü olduğu ileri sürülmüştür. Bu mediatörler arasında daha önce belirtildiği gibi, **siklopentenon prostaglandinler** olarak bilinen PGJ_2 ve 15-deoksi-D12-14-PGJ_2 önemli yer tutmaktadır. Oluşumunda, lökotrienlerden farklı olarak sadece 5-LOaz'ın değil, 5-LOaz'ın yanında 15- veya 12-LOaz'ların da sorumlu olduğu ve daha sonra bahsedilecek olan lipoksinlerin deneysel inflamasyon modellerinde ve klinikte inflamatuvar rezolüsyonda önemli rolleri olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Yine 3 serisi prostaglandinlerin prekürsörü olan beş doymamış bağ içeren eikozapentaenoik asid'den ve dokozaheksaenoik asid'den oluşan **resolvinler** ile sadece dokozaheksaenoik asid'den oluşan **protektinler** inflamatuvar rezolüsyonda önemli rol oynamaktadırlar. Proinflamatuvar prostaglandinler ve lökotrienlerle inflamatuvar rezolüsyon mediatörleri olan siklopentanon prostaglandinler ve lipoksinler inflamasyonun gelişimi esnasında dinamik bir şekilde oluşmakta ve ayrıca birbirlerinin oluşumunu da etkilemektedirler. Metabolik inaktivasyona dayanıklı çeşitli lipoksin analoglarıyla yapılan deneysel çalışmalar, inflamasyon tedavisinde rezolüsyon yapan ajanların tedavide kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Dolaşımın lokal homeostazı ve hipertansiyon: Mikrosirkülasyonun düzenlenmesinde, lokal olarak salıverilen PGE_2'nin önemli katkısı vardır. Prostasiklin ve onun daha az etkin metaboliti olan 6-keto-PGE_1 de, lokal ve sistemik etkileri ile bu olaya katkıda bulunur. Adıgeçen vazodilatör prostanoidlerin organların vasküler rezistansının düzenlenmesine katkıları bazal durumda, içi boş organlar (mide, ince ve kalın barsaklar gibi) hariç, belirgin değildir. **Hipoperfüzyon ve hipoksi hallerinde** belirgenleşebilir Siklooksijenaz inhibitörü ilaçlar bazal durumda gastrointestinal sistemin kan akımında azalma yaparlar. Köpeklerde digoksin'in splanknik kan akımında yapması beklenen azalma bu ilacın vazodilatör prostaglandin salıvermesi sonucu engellenir. Siklooksijenaz inhibisyonundan sonra verilen digoksin, splanknik kanı akımını azaltır. Böbrek arteri içine uygulanan noradrenalin ve anjiotensin gibi vazokonstriktör maddelerin, bu organda prostaglandin sentezini 10 kez veya daha büyük bir oranda artırabildikleri gösterilmiştir. Sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrena-

linle birlikte salıverilen PGE_2 bu nörotransmiterin hem salıverilmesini hem de vazokonstriktör etkisini tamponlar.

Esansiyel hipertansiyon patojenezine eikozanoidlerin belirgin bir katkısı yoktur. Ancak dokularda prostaglandin ve PGI_2 sentezini azaltan aspirin ve benzeri antiinflamatuvar ilaçlar hipertansiyonlularda kan basıncını yükseltebilirler.

Diüretikler, beta-blokörler, hidralazin ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaçların antihipertansif etkilerinin oluşmasında prostaglandin ve prostasiklin salıverilmesini artırmalarının kısmen sorumlu olabileceği gösterilmiştir.

Tromboz ve ateroskleroz: Damarlar içinde **trombus oluşmasının önlenmesinde** prostasiklin/tromboksan dengesinin önemine yukarıda değinilmiştir. Prostasiklinlerin antitrombotik etkisinin, endotelden salıverilen nitrik oksid ile birlikte (bkz. 88. Konu), damar çeperinin normal durumda tutulmasına katkısı vardır. Aterosklerotik damar segmentleri üzerinde yapılan in vitro incelemeler, onların prostasiklin oluşturma kapasitesinin azaldığını göstermiştir. Prostasiklin/tromboksan dengesinin bozulmasının, ateroskleroz gelişmesinde önemli olduğuna inanılmaktadır. Bu durum bu hastalarda uygulanan antitrombotik tedavinin teorik temelini oluşturur. **İskemi sırasında** myokardın kendisinden ve iskemik bölgede toplanan kan şekilli elementlerinden (polimorfonükleer lökositler gibi) TxA_2 salıverilir ve iskemik hücre zedelenmesini artırır.

Prostasiklin'in **antiaterosklerotik etkinliğinde**, bu maddenin trombositlerin etkinliğini azaltması sonucu onların intima proliferasyonuna yol açan mitojenleri (PDGF yani trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi) salıvermelerini inhibe etmesi ve damar düz kaslarında kolesterol esterlerini metabolize eden enzimlerin etkinliğini artırarak bu hücrelerde ve makrofajlarda kolesterol birikmesini engellemesi rol oynar. Damar çeperinin prostasiklin üretme kapasitesi yaşlanma ve ateroskleroz sonucu veya diabetes mellitus veya hiperkolesterolemi olgularında azalır; azalma damar endotelinde nitrik oksid üretiminde de olur. Bu durumda damarlarda trombus oluşumu ve ateroskleroz gelişmesi hızlanır.

Prostasiklin/tromboksan dengesinin antitrombotik yöne kaydırılmasının ilaçla ve diyetle sağlanmasına çalışılmaktadır. İlaçla erişilmesi öngörülen amaç ya **tromboksan oluşumunun azaltılması veya prostasiklin oluşumunun artırılmasıdır.** İlk yaklaşım, halen aspirin+dipiridamol tedavisi şeklinde uygulanmaktadır (bkz. 45.Konu). **Aspirin** (günde 300 mg veya daha ufak dozlarda gibi) kullanıldığında damar endotelindeki prostasiklin sentaza dokunmaksızın trombositlerdeki tromboksan sentazı inhibe eder; yüksek dozlarda her iki enzimi de inhibe eder. Dipiridamol trombositlerdeki fosfodiesterazı inhibe ederek sAMP düzeyinin artırılmasına katkıda bulunur.

Diyetle tedavinin temelini oluşturan gözlem, **Grönland'da yaşayan eskimolarda** ateroskleroz ve tromboza bağlı akut myokard infarktusunun ve ayrıca diabetes mellitus, bronşiyal astma, psöriyazis ve multipl sklerozun insidensinin düşük olması ve bu kimselerde trombosit fonksiyonunun zayıflığıdır. Bu durum eskimoların balıkla beslenmeleri nedeniyle fazla miktarda eikozapentaenoik asid (EPA) ve dokazaheksaenoik asid (DHA) gibi omega-3 polidoymamış yağ asidlerini almalarına bağlanmıştır (günde ortalama 5-11 g EPA ve DHA). O bölgede soğuk deniz suyu içinde yaşayan balıkların yağının EPA ve DHA'dan zengin olduğu bulunmuştur. EPA'nın antitrombotik etkisi şu şekilde açıklanır: EPA vücutta prostanoid sentez zincirine girdiğinde ondan 3 serisi prostanoidler ve bu arada PGI_3 ve TxA_3 oluşur. PGI_3 vücutta mutad olarak oluşan araşidonik asid kaynaklı PGI_2 kadar antitrombotik etkinlik gösterdiği halde **TxA_3, TxA_2'ye göre trombosit fonksiyonunun zayıf bir stimülanıdır.** Böylece EPA'dan zengin diyetle beslenme **prostasiklin/tromboksan dengesinin** antitrombotik yönde değiştirilmesini sağlar. Ayrıca EPA trombositlerde, TxA_2 üretimini inhibe eder; fakat damarlarda prostasiklin üretimini bozmaz. EPA, damar endotelinde nitrik oksid yapımını da artırır. Hollanda'da 852 orta yaşlı denekte yapılan 20 yıl süreli bir incelemede haftada bir veya iki kez balık yemenin, koroner kalp hastalığından kısmen koruduğu ve günde en az 30 g balık yiyenlerde bu hastalığa bağlı mortalitenin %50'den fazla azaldığı bulunmuştur. Olgu-kontrol yöntemiyle yapılan bazı incelemelerde trombosit membranının EPA içeriği veya yağ dokusunun linoleik asid içeriği ile stabil angina riski arasında ters orantı bulunduğu gösterilmiştir. Bu incelemelerden birinde (Wood ve diğ., 1987) linoleik asiddeki her % 1'lik ve EPA'daki her % 1'lik bir düşmenin stabil angina oluşması riskini ortalama 1.2 kez artırdığı kestirilmiştir. EPA'dan zengin balık yağı konsantratının terapötik etkinliğine 4. Baskı, 2. Cilt, 49. Konu s.1311'de değinilmiştir. Myokard infarktusundan iyileşmekte olan 2000'den fazla hastada yapılan bir incelemede (Burr ve diğ., 1989) haftada 300 g (yaklaşık 2.5 g EPA eşdeğeri) balık yemenin mortaliteyi yaklaşık % 30 azalttığı bulunmuştur; ancak non-fatal reinfarksiyon oranında değişme olmamıştır. Balıktan zengin diyetin koruyucu etkisinin olmadığını gösteren daha az sayıdaki incelemeler de vardır. Koroner anjiyoplastiden sonra restenozu önleme bakımından balık yağı eklentisinin (süplemantasyonunun) önemi tartışmalıdır. Burada sözü edilen balık yağı, Türkiye'de balık yağı denilen ve morina balığı karaciğerinden elde edilen balık yağı (cod liver oil) ile karıştırılmamalıdır. Sözü edilen, balık etinin yağıdır.

Linoleik ve linolenik asid gibi poli-doymamış esansiyel yağ asidlerinden zengin diyetle beslenme de trombosit agregasyonunu azaltır. Bu yağ asidleri bezir yağı içinde görece fazla bulunur. Karadeniz kıyılarının kırsal alanlarında yetiştirilen keten tohumundan elde edilen bezir yağı, bazı yerlerde bu yöre halkı tarafından mutfak yağı olarak kullanılır.

Böbreğin su ve sodyum itrah fonksiyonunun düzenlenmesi: Böbrek dokusundan **fizyolojik durumda** kalikrein-kinin sisteminin ve **stres hallerinde** renin-anjiotensin sisteminin kontrolu altında **PGE_2 ve prostasiklin salıverilmesi**, böbreğin su ve sodyum klorür itrahında, böbrek kan akımının düzenlenmesinde ve medulla ile korteks arasında uygun şekilde redistribüsyonunda rol oynar. Bu konuya böbrekler üzerindeki etkilerle ilgili olarak daha önce değinilmiştir. Glomerüler filtrasyon hızının nefronun reabsorpsiyon kapasitesine göre ayarlanmasında (tübüloglomerüler feedback olayında), prostasiklinler ve anjiotensin aracılık ederler.

COX-1 inhibisyonu böbrek kan akımını, özellikle stres durumlarında azaltır. COX-2'nin inhibisyonu ise su, sodyum ve potasyum tutulmasına neden olur.

Bazı patolojik uyarılar **böbrekte selektif olarak TxA_2 üretimini artırır;** bu durum ureter tıkanması, renal ven oklüzyonu ve bazı ilaçlara (doksorubisin gibi) veya immün

kompleks çökmesine bağlı **böbrek zedelenmesi** sırasında görülür. Sayılan patalojik bozuklukları olan hastalarda, TxA_2 sentez inhibitörleri, böbrekte aşırı derecede oluşan TxA_2'nin vazokonstriktör etkisi altında azalmış olan kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını artırırlar ve proteinüriyi azaltabilirler.

Bartter sendromu (hiperreninemik hiperaldosteronizm): Seyrek görülen bu herediter sendromda, **böbreklerde prostaglandin ve prostasiklin sentezi artmıştır.** Sendromun hiperreninemi ve buna bağlı hiperaldosteronemi, hipokalemik–hipokloremik alkaloz gibi belirtilerinin oluşmasından ve presör etkenlere karşı damarların duyarlığının azalmasından böbreklerde aşırı miktarda prostasiklin ve prostaglandin üretilmesi sorumludur. Bu sendromda belirgin hiperprostaglandinüri vardır; idrarda özellikle PGE_2, 6–keto–$PGF_{1\alpha}$ (PGI_2'nin ana metaboliti) ve bazen $PGF_{2\alpha}$ düzeyi yükselmiştir. Ayrıca idrarda kalikrein düzeyi ve plazmada bradikinin düzeyi artmıştır.

Hiporeninemik hipoaldosteronizm: İnsanda seyrek görülen bir hastalık olan ve mineralokortikoid hormon yetmezliği belirtileri ile kendini gösteren **hiporeninemik hipoaldosteronizmin** böbreklerde prostasiklin sentezindeki devamlı azalmaya bağlı olduğu sanılmaktadır.

Diabetes mellitus: Diyabetli insan ve sıçanlarda TxA_2 ve PGI_2 oluşumunun bozulduğu ve trombositlerde TxA_2 üretiminin artmasına karşı endotel hücrelerinde PGI_2 üretiminin azaldığı bulunmuştur. Ayrıca trombositlerden salıverilen ve PGI_2 üretimini inhibe eden beta–tromboglobulin'in salıverilmesinin arttığı saptanmıştır. Bu değişikliklerin diyabetin mikrovasküler lezyonlarının oluşmasında, ateroskleroz gelişmesinin hızlanmasında ve hiperkoagülabilitede rol oynadığı ileri sürülmüştür. İlginç olarak insulin verilmesi prostanoid üretimindeki sözü edilen bozukluğu düzeltir.

Dismenore: Menstruel siklusun **luteal** döneminde projesteronun etkisi altında endometriyumda **$PGF_{2\alpha}$ üretiminin arttığı** bulunmuş ve bu maddenin vazokonstriktör ve oksitosik etkileriyle endometriyumun atılmasına yol açarak menstrüel kanamayı sağladığı ileri sürülmüştür. Primer dismenore olgularında menstrüel sıvıda $PGF_{2\alpha}$ düzeyinin fazla yükselmiş olmasına dayanarak bu hastalığın uterus krampı, ağrı, başağrısı ve diyare gibi belirtilerinde, bu prostaglandin türünün üretimindeki artmanın rol oynayabileceği bildirilmiştir. $PGF_{2\alpha}$ 'nın i.v. injeksiyonu bu hastalığın belirtilerinin çoğunu oluşturabilir. İndometasin, ibuprofen ve mefenamik asid gibi **güçlü siklooksijenaz inhibitörleri** dismenore semptomlarını düzeltirler; bunlara göre daha zayıf bir inhibitör olan aspirinin bu hastalıkta terapötik etkinliği düşük bulunmuştur.

Kansere bağlı hiperkalsemi: Prostaglandinler kemik rezorpsiyonunu ve böylece kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu artırırlar. Renal hücre karsinomu, akciğer ve pankreas kanseri ve uterus serviksinin skuvamöz hücreli veya indiferensiye karsinomları gibi solid tümörlerin yaptığı hiperkalsemide tümör dokusunda aşırı prostaglandin E_2 üretiminin rol oynadığı ileri sürülmüştür. PGE_2'nin ana metabolitinin (11–hidroksi–9,15–diketo–2,3,4,5–tetranorprostan–1,20–dioik asid) idrarla itrahının bu olgularda artması ve indometasin veya aspirinle hiperkalseminin normale döndürülebilmesi bu savı destekler. Ancak hiperkalsemi kemik metastazından ileri geliyorsa bu ilaçlar etkisizdir.

Tümör dokusundan aşırı prostaglandin salgılanmasına bağlı diğer durumlar: Karsinoid tümör, tiroidin medüller karsinomu ve pankreasın non–beta adacık tümörü (Verner–Morrison sendromu) gibi durumlarda tümör dokusundan diğer otakoidlerle (kininler, VİP ve serotonin gibi) birlikte prostaglandin salgılanması artar ve diyare ve ciltte kızarma (flushing) gibi belirtilere yol açar. Bu belirtilerden prostaglandinler kısmen sorumlu olabilirler.

Sistemik mastositoz ve benzeri durumlar: Sistemik mastositoz, mast hücrelerinin (mastositlerin) vücutta yaygın olarak proliferasyonunun eşlik ettiği bir hastalıktır. Kendini mast hücreleri içindeki otakoidlerin epizodik olarak salıverilmesi sonucu ortaya çıkan hipotansiyon, ciltte kızarma (flushing), taşikardi, karın krampı ve diyare ile belli eder. Bazı kimselerde mast hücresi proliferasyonu olmaksızın normal sayıdaki mast hücrelerinden epizodik salıverilme olur. Hastalığın yukarıda sayılan belirtilerinin oluşmasında histamin yanında ve görünüşe göre ondan da fazla, mast hücrelerinden salıverilen prostaglandin D_2'nin rol oynadığı bulunmuştur. Tedavisi için antihistaminiklerle kombine olarak yüksek dozda aspirin ve diğer antiinflamatuvar analjezik ilaçlar verilir. Ancak sözkonusu hastaların % 5 kadarı aspirin ve benzeri ilaçlara aşırı duyarlıdırlar ve onlarda bu ilaçlar salıverilme krizini tetiklerler. Bu nedenle aspirin ve benzeri ilaçların ilk verilişi ufak dozla başlamak suretiyle ve hekim gözetiminde yapılmalıdır.

Potasyum itrahının artırılması: Plazma potasyum düzeyinin düzenlenmesi esas olarak, bu iyonun hücre içine geçişini düzenleyen insülin ve katekolaminler ve onun böbreklerden atılmasını artıran aldosteron tarafından yapılır. Aldosteron salgılanması ise dolaşan kandaki potasyum düzeyi ve anjiotensin II ile düzenlenir. Normal durumda prostaglandinlerin potasyum dengesinin düzenlenmesine belirgin bir katkıları yoktur; fakat potasyum itrahında rol oynayan organların fonksiyonu azaldığında prostaglandinlerin sözkonusu olaya katkısı belirginleşir. Bu nedenle böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği gibi durumlarda ilaçlarla siklooksijenazın inhibisyonu hiperkalemi yapabilir.

Diğer durumlar: Doğumdan önce 15 saat içinde **ductus arteriosus** kapanır; nadiren bir anomali olarak ductus arteriosus açık kalır. **Açık kalma**, prematürelerde uzun süre devam eder ve dolaşımı tehlikeye sokar. Bunun nedeni bu damar segmentinde prostaglandin E_2 etkinliğinin doğumdan sonra da sürdürülmesidir. Bu durumda prostanoid sentezini azaltan indometasin, aspirin ve benzeri prostaglandin sentezi inhibitörü ilaçlarla tedavi damarın kapanmasını sağlar. Bazı ülkelerde bu amaçla i.m. kullanılmaya özgü indometasin müstahzarları çıkarılmıştır (bkz. 66. Konu).

Mide mukosazında lokal PGE oluşumunun, kimyasal (asidin yaptığı gibi) ve mekanik travmaya karşı **dokunun korunmasında** rol oynadığı sanılmaktadır. Aspirin ve benzeri ilaçlar lokal prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek onların "sitoprotektif" etkinliğini ortadan kaldırırlar. Bu durum sözkonusu ilaçların özellikle yaşlı hastalarda mukozada ülser ve kanama yapmalarını açıklayabilir.

Astmalıların yaklaşık % 10'unda aspirin ve diğer siklooksijenaz inhibitörü analjezikler, akut bronkokonstriksiyona neden olurlar. Bu tür astmalıların 2/3'sinden fazlasında burun polipi ve vazomotor rinit bulunur. Bronkokonstriksiyon sırasında veya ondan önce rinore, konjonktiva kızarması, flushing ve karın krampları olur.

Siklik endoperoksidlerin oluşumunda rol oynayan mikrozomal **prostaglandin endoperoksid sentaz** enzimi, tıpkı karaciğerdeki mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazlar gibi ilaç ve diğer ksenobiyotikleri oksidliyebilir. Örneğin bu enzimden zengin bir doku olan böbrek medullasının, araşidonik asidle birlikte asetaminofeni de oksidleyerek (ko–oksidasyon), onu toksik reaktif metabolitine dönüştürdüğü ve böylece onun dokuya kovalent bağlanmasını artırdığı saptanmıştır; bu yapıda karma fonksiyonlu oksidazlar bulunmaz. Prostaglandin endoperoksid sentazın, karsinojenlerin oksidatif reaktif metabolitlerine dönüştürülmesini hızlandırdığı da bulunmuştur. Ayrıca bu enzim sistemi, dokuda **proinflamatuvar oksijen radikallerinin** oluşmasını da artırır.

Kolon mukozasında COX-2 enziminin aşırı etkinliği kolorektal kanser gelişmesi için bir risk faktörüdür. Karsinojenlerle indüklenen kolon kanser hücresi proliferasyonu ve deneysel tümör büyümesi COX-2 inhibitörleri tarafından inhibe edilir. Bazı karsinojenlerin dokuda COX-2 enzimi ekspresyonunu artırdıkları gösterilmiştir.

İLAÇ OLARAK KULLANILAN PROSTAGLANDİNLER

Prostaglandinlerden bazıları ve onların inaktivasyona daha dayanıklı analogları bazı ülkelerde ilaç olarak pazarlanmıştır; diğer bazı analoglar ise halen çeşitli indikasyonlarda klinik deneme dönemindedirler.

Halen ilaç olarak kullanılan maddeler ve kullanılma yerleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Dinoproston (PGE_2), karboprost (15–metil $PGF_{2\alpha}$) ve gemeprost (PGE_1 analogu): Bunların terapötik aborsiyon, doğumdan önce uterus serviksinin olgunlaştırılması, doğum indüksiyonu ve obstetrikle ilgili diğer amaçlarla kullanılışına 85. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

2. Alprostadil: PGE_1'in ilaç olarak adı alprostadil'dir. **Konjenital kalp hastalığı** ile doğan ve hastalığı ductus arteriosus kapandığı takdirde daha kötüleşecek nitelikte olan bebeklerde (Fallot tetralojisi olanlar gibi) cerrahi düzeltme yapılana kadar geçecek süre içinde kullanılır. **Ductus arteriosus'un kapanmasını önler.** 500 μg ilaç içeren 1 ml'lik ampul şeklinde çıkarılmıştır; müstahzar adı Prostin VR Pediatric'tir. İntravenöz infüzyonla 0.05–0.1 μ/kg/dak hızında uygulanır. Gastrointestinal yan tesirlerden başka % 10 oranında apne yaptığı, ciltte kızarıklık, ateş yükselmesi ve konvülsiyon oluşturduğu bildirilmiştir. Alprostadil, Raynaud sendromu ve tromboangiitis obliterans gibi **periferik vasküler hastalıkların tedavisi** için de yararlı bulunmuştur. Alfaprostadil, **intrakavernozal olarak penise injekte edilerek** erkeklerde erektil disfonksiyonun tedavisinde kullanılabilir (bkz. 39. Konu).

3. Epoprostenol sodyum: Prostasiklin (PGI_2)'nin ilaç olarak adı epoprostenoldur. Bazı ülkelerde klinik kullanım için onaylanmıştır. Vazodilatör ve antiagregan etkisi nedeniyle pulmoner hipertansiyon, hipertansif kriz ve periferik damar hastalıklarında incelenmektedir. **Hemodiyaliz ve kalp cerrahisi** sırasında kullanılan **ekstrakorporeal dolaşım** (pompa ve boru) **sistemlerinde** pıhtı oluşmasını ve trombosit kaybını önlemek için heparin yerine veya heparin ile birlikte kullanılmaktadır (bkz. 45. Konu, III. Kısım). Başlıca **yan tesirleri** mide krampı, ciltte kızarma, hipotansiyon, başağrısı ve hiperglisemidir. Epoprostenol sodyum, **ductus arteriosus'un kapanmasını önlemek** için alprostadil yerine kullanılabilir.

Prostasiklin ve onun stabil analogu olan **iloprost**un i.v. infüzyonu ve ağızdan etkili stabil analog olan **sikaprost** (cicaprost) **periferik vasküler hastalıkların tedavisin**de uzun zamandan beri denenmektedirler ve yararlı bulunmuşlardır. Ancak myokard infarktusundaki iskemiyi düzeltemezler.

4. Mizoprostol, rioprostil, enprostil ve arboprostil: E serisi prostaglandinlerin metilli analoglarıdır; ana bileşiklerden farklı olarak barsak çeperi ve karaciğerden geçerken inaktivasyona dayanıklıdırlar. Ağız yolundan verildiklerinde etkili olurlar. Midede asid ve pepsin salgılanmasını azaltmaları ve sitoprotektif etkileri nedeniyle peptik ülserli hastalarda denenmişler, fakat yerleşmiş ülser ilaçlarına (histamin H_2–reseptör blokörleri gibi) bir üstünlükleri bulunmamıştır. Mizoprostol ve rioprostil; halen, antiinflamatuvar analjezik kullanan yüksek riskli yaşlı hastalarda gastrik erozyon, ülser ve mide–barsak kanaması oluşmasını önlemek için kullanılmak üzere pazarlanmış ve klinik kullanıma girmiştir; pahalı ilaçlardır. Mizoprostolun kullanılışına 95. Konuda değinilmiştir.

5. Bimatoprost, latanoprost ve travoprost: Prostaglandin analoglarıdır; göze lokal uygulandıklarında aköz tümör drenajını artırarak göz–içi basıncı düşürürler. Açık-açılı glokomda ve diğer oküler hipertansiyon durumlarında diğer ilaçlara yanıt vermeyen ya da onlara dayanamayan olgularda kullanılır. Kahve rengi pigmentasyon yaptıkları için gözü açık renkli veya ebruli olanlarda göz (iris) rengini değiştirebilirler. Bu durum tek gözüne uygulayanlarda özellikle sorun yaratabilir. Mililitrede 300, 50 ve 40 mikrogram ilaç içeren oftalmik solüsyon şeklinde günde 1 kez tercihan akşamları göze 1 damla damlatılırlar.

6. Luteolitik prostaglandinler: F serisi prostaglandin analogu olan aşağıdaki maddeler **veteriner hekimliğinde** luteolitik etkileri nedeniyle yararlı olurlar: kloprostenol sodyum, delprostenat, fenprostalen, fluprostenol, luprostiol ve prostalen. Söz konusu etkileri nedeniyle hayvan yetiştiricileri tarafından çiftlikteki dişi besi hayvanlarının kızgınlık (çiftleşme) ve doğum zamanlarının senkronizasyonu ve verimliliğin artırılması amacıyla kullanılırlar.

Yukarıda belirtilen ve terapötik yarar sağlama amacıyla kullanılan prostaglandinlerden başka, terapötik yararı olmayan, fakat **araştırma aracı olarak** kullanılan **stabil tromboksan ve endoperoksid analogları** da vardır. Bunlar karbosiklik tromboksan A_2 (CTA_2), 9,11–metanoepoksiprostaglandin H_2 (U–46,619), U–46,609 ve EP 171'dir.

Yan tesirleri

İlaç olarak kullanılan prostaglandinlerin yan tesirleri 85. Konuda ve bu konuda, ilgili bölümlerde belirtilmiştir.

II. Lökotrienler ve Diğer Lipoksijenaz Ürünleri

Araşidonik asidin ve benzeri poli–doymamış yağ asidlerinin **lipoksijenaz enzimleri** (5–, 12– ve 15– lipoksijenazlar) tarafından metabolize edilmesi sonucu meydana gelen ürünlerdir. Lipoksijenazlar tarafından bu ürünlerin meydana getirilmesi esas olarak trombositlerde ve lökositlerde incelenmiştir. Trombositlerde sadece 12–lipoksijenaz

bulunur. **Lökositlerde** 5–lipoksijenaz (5–LOaz) araşidonik asidi 5–HPETE'ye çevirir. 5–Lipoksijenaz mast hücrelerinde de bulunur. **Trombosit lipoksijenazı** (12–lipoksijenaz), araşidonik asidi, 12–hidroperoksieikozatetraenoik asid'e (12–HPETE'ye) dönüştürür.

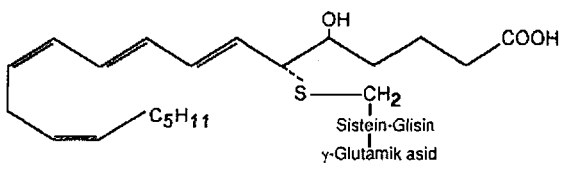
Arteriyel endotel hücreleri **15–lipoksijenaz** enzimi içerirler. Bu enzim etkisi ile endotel hücresinde linoleik asidden **13–hidroksioktadekadienoik asid** (13–HODE) oluşur.Bu önemli metabolit, endotel yüzeyinde trombosit ve lökositlerin agregasyonunu engeller. 15–lipoksinejaz enziminin etkisi ile araşidonik asidden endotelde türeyen bir diğer ara metabolit **15–hidroksieikozatetraenoik asid** (15–HETE) dir. Bu metabolit bir taraftan lökositlerin endotel yüzeyinde tutulmasını kolaylaştırırken, diğer taraftan anjiojenez sırasında yeni kapiller oluşumuna da katkıda bulunur.

5–LOaz, sitosolik bir enzimdir. Aktif duruma gelebilmesi için sitoplazmadan **perinükleer membrana translokasyon** yapılması gerekir. Aktivasyonda Ca^{2+} iyonu rol oynar ve bu iyonun etkisi altında, 5–LOaz, perinükleer membranda bulunan bir integral protein olan **5–lipoksijenaz aktive edici protein (FLAP)** ile birleşerek etkinlik kazanır. Aynı yerde bulunan cPLA2'nin fosfolipidlerden kopardığı araşidonik asid önce FLAP'a bağlanarak 5–LOaz ile yıkılmaya elverişli duruma getirilir. Mutasyonla FLAP oluşumunun önlenmesi 5–LOaz'ın etkinliğini ortadan kaldırır.

Lipoksijenazların prekürsör yağ asidlerinden birinci aşamada oluşturdukları **hidroperoksi türevi ara ürünler** (HPETE'ler)'den **hidroksi türevi ara ürünler** (HETE'ler) ve onlardan da lökotrienler meydana gelir.

Araşidonik asidden oluşan lökotrienler, **tetraenoik (4 çift–bağlı) halkasız** yağ asidleridir. 5–LOaz ürünleri arasında **LTA_4** primer lökotriendir; diğer beş lökotrien ondan oluşurlar. LTB_4, LTA_4'ün bir epoksid hidroksilaz tarafından hidrolizi sonucu oluşur. **"LTA_4: glutation S–transferaz"** enzimi, LTA_4'e bir molekül **glutation ekleyerek,** onu **LTC_4**'e dönüştürür. LTC_4'ten gama –glutamil transpeptidaz (gama–glutamil transferaz) enzimi, bir molekül glutamik asid koparark onu LTD_4'e dönüştürür; LTD_4, dipeptidaz enzimleri tarafından LTE_4'e dönüştürülür. LTE_4'e glutamik asid rezidüsü eklenebilir ve bunun sonucu olarak **LTF_4** meydana gelir.

5-lipoksijenazın 15-HPETE'yi ve daha seyrek olarak 12-HPETE'yi etkilemesi veya 15-lipoksijenazın 5-HPETE'yi etkilemesi sonucu **trihidroksilli ürünler (tri-HETEler)** olan **lipoksinler (lipoksin A_4 ve lipoksin B_4)** oluşur. Lökotrienlerin oluşumunda sadece 5-LOaz sorumlu olmasına karşın, lipoksinlerin oluşumunda 5-LOaz'ın yanında 15- veya 12-LOaz da sorumlu olmaktadır. Bu enzimlerin farklı hücrelerde bulunduğu gözönüne alınırsa, lipoksinlerin birden fazla hücre grubunun katıldığı "transselüler" metabolizma sonucu oluştuğu anlaşılır. Sitokinler ve büyüme faktörleri, lipoksinlerin sentezini artırır. Bu



LTC_4

grup maddelerin vazodilatör etkinliği vardır. Anti-inflamatuvar etkileri olduğu ve hemodinamik yanıtların düzenlenmesinde rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Monohidroksilli lipoksijenaz ürünleri olan 5–HETE ve 12 HETE ile **dihidroksilli ürün** olan LTB_4 (kimyasal adıyla 5,12di–HETE) güçlü **kemotaktik etkinlik** gösteren güçlü proinflamatuvar maddelerdir.

Çeşitli lökosit türlerinde, (polimorfonükleer ve eozinofil lökositler gibi) ve bazı T hücresi alt–tiplerinde **LTB_4'e yüksek afinite gösteren BLT reseptörleri** bulunur. LTB_4 tarafından **bu reseptörlerin aktivasyonu** lökosit ve monosit fonksiyonlarının ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin stimülasyonuna ve kemotaksi, kemokinezis (migrasyon) ve agregasyona neden olur. Diğer lökotrienlerde bu özellik yoktur. Adı geçen LOaz ürünleri **PGI_2 sentazı güçlü bir şekilde inhibe ederler.** LTB_4 kobay akciğerinde **fosfolipaz A_2'yi stimüle eder.** Polimorfonükleer lökositlerin damar endoteline yapışması ve damar dışına migrasyonu onların iltihap bölgesinde birikmesini sağlar. LTB_4 , ayrıca vazokonstriksiyon yapar, kapiler permebilitesini artırır ve hiperaljeziye neden olur. LTB_4 insanda baskılayıcı (süpresör) T lenfositi yapımını artırarak lenfosit fonksiyonunu modüle eder. LTB_4 insan nötrofil lökositlerinde superoksid anyonu üretimini artırır; inflamatuvar reaksiyona bu nedenle de katkıda bulunabilir .

Kükürtlü lökotrienler (sulfidopeptid lökotrienler veya diğer adıyla **sisteinil lökotrienler)** olan LTC_4, LTD_4 ve LTE_4, SRS–A (slow reacting substance of anaphylaxis) adı verilen proinflamatuvar endojen maddenin üç öğesini oluştururlar. Bu madde derhal oluşan aşırı duyarlık (tip I alerji) reaksiyonları sırasında mast hücreleri ve bazofil lökositlerden salıverilen bir lökotrien karışımıdır ve bu adı, lökotrienlerin bulunmasından önce verilmiştir. Aril sülfataz tarafından inaktive edilir. LTE_4'ün çeşitli etkileri yönünden etki gücü diğer ikisine göre düşüktür.

LTC_4 ve LTD_4 etkileri ve etki güçleri bakımından birbirlerine benzerler ve LTB_4 den ayrılırlar. Hedef hücrelerde LTC_4, **$sisLT_2$ reseptörleri** ve LTD_4 ve LTE_4 **$sisLT_1$ reseptörleri** aracılığı ile etki yaparlar. Her iki reseptör de hem damar ve **hem de damar dışı düz kasları büzer. LTD_4** en güçlü **bronkokonstriktör ve kapiler permeabilitesini artırıcı** etkinlik gösteren bileşiktir. Postkapiler venüllerden plazma sıvısının dokuya sızmasına ve ödeme neden olur. LTC_4 yukarıda belirtildiği gibi daha az etkilidir. LTD_4 ortak etkiler yönünden in vitro ve in vivo koşullarda histaminden 100–10.000 kez daha güçlüdür. İnsana aerosolle **LTC_4 uygulandığında,** bronkokonstriktör etkisi 15 dakikada maksimuma erişir ve uzun sürer. Kobaylarda ve maymunlarda i.v. uygulandığında kan basıncında başlangıçta kısa süreli bir yükselme ve sonra uzun süreli bir düşme yapar. Gerçekte adıgeçen hayvan türlerinde vazokonstriktör olmasına karşın kan basıncını düşürmesinin nedeni, koroner arter damar yatağını fazla büzerek **negatif inotrop etki yapması,** damar permeabilitesini artırarak **hipovolemi oluşturması** ve bu etkilerin sonucu olarak **kalp debisini azaltmasıdır.** İnsanda vazodilatör etkinlik gösterirler. Damar permeabilitesinin artması sonucu hipovolemi oluşması, kan suyunun damar dışına kaçmasına bağlıdır. LTC_4 ve diğer lökotrienler pulmoner kan basıncını artırırlar. Solunum yolu mukozasında **mukus yapımını ve salgılanmasını** stimüle ederler. Kandaki lökosit sayısını düşürürler. Kobay akciğerinde fosfolipaz A_2'yi stimüle eder.

Lökotrienlerin hipotalamusta GnRH salıverilmesini artırdıkları bulunmuştur.

EPA'dan oluşan **5 serisi LT'lerin** proinflamatuar etkinliği daha düşüktür. EPA'dan zengin balık yağı, proinflamatuvar kolon hastalıkları tedavisinde denenmektedir.

Lökotrienler yukarıda belirtilen çeşitli etkilerini hücre membranında yerleşmiş **kendilerine özgü reseptörleri** aktive etmek suretiyle yaparlar. **Lökotrien reseptörlerine** ve bunların antagonistlerine aşağıda değinilmiştir.

Şimdiye kadar yapılan incelemeler, **aşağıdaki hastalıklarda** bu hastalıklarla ilgili organ ve yapılardaki patolojik bozuklukların oluşmasında **lökotrienlerin özellikle rol oynadığını ortaya koymuştur:** bronşiyal astma, psöriyazis, ülseratif kolit ve diğer inflamatuvar kolon hastalıkları, romatoid artrit ve gut artriti

Lökotrien reseptörleri ve blokörleri: Lökotrienler için hedef hücrelerde **üç tür reseptör belirlenmiştir** ve endojen agonistlerinin adlarına göre adlandırılmışlardır. Bunlar **BLT, sisLT$_1$ ve sisLT$_2$ reseptörleridir** (eski adlarına göre, sırasıyla LTB$_4$, LTD$_4$ ve LTC$_4$ reseptörleri). sisLT$_1$ reseptörüne, LTD$_4$'den başka LTE$_4$ tarafından da aktive edilen ortak reseptör olduğu için **LTD$_4$/LTE$_4$ reseptörü** adı da verilmiştir; ancak bazı dokularda bağımsız bir LTE$_4$ reseptör türünün varlığını gösteren kanıtlar vardır. Lökotrien reseptörlerinin yapısı ve hücredeki konuşlandırılması halen bilinmemektedir. G proteini ile kenetlendikleri sanılmaktadır.

III. Eikozanoid Sentezini ve Reseptörlerini Bloke Eden İlaçlar

A. SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

Halen bilinen sentez inhibitörleri prostaglandinlerin veya diğer eikozanoidlerin sentezini aşağıdaki şekilde inhibe ederler:

(i) Fosfolipaz inhibisyonu: Hücre membranındaki fosfolipidleri hidroliz ederek, onlardan eikozanoidlerin prekürsörü olan yağ asidlerini açığa çıkaran fosfolipaz A$_2$, mepakrin, klorokin ve bromofenasilbromür tarafından inhibe edilir. **Bradikinin** ise bazı dokularda bu enzimi aktive ederek prostaglandinlerin ve diğer prostanoidlerin oluşumunu artırır. Bradikinin'in etkisi mepakrin tarafından ortadan kaldırılır. **Glukokortikoidler,** hücrede özel bir inhibitör proteinin sentezini artırmak suretiyle fosfolipaz A$_2$'yi inhibe ederler (bkz. 78. Konu); bu ilaçların enzim inhibitörü etkinlikleri ile antiinflamatuvar etkinlikleri arasında paralellik bulunmuştur. **Lipokortin 1** (makrokortin) adı verilen ve glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkinliğinin oluşmasında aracılık eden bu proteinin, yapısı aydınlatılmıştır ve analoglarının ilaç olarak geliştirilmesine çalışılmaktadır.

(ii) Siklooksijenaz inhibisyonu: Aspirin, indometasin ve diğer antiiflamatuvar analjezikler (bkz. 66. Konu), bu enzimi inhibe ederek, siklik endoperoksidlerin ve onlardan oluşan prostaglandinlerin, TxA$_2$ ve prostasiklin'in sentez ve salıverilmesini inhibe ederler. İnhibisyonun anılan ilaçların olağan dozları ile bile oluştuğu saptanmıştır. Bu olay, antiinflamatuvar analjezik ilaçların terapötik tesirlerinin ve bazı yan tesirlerinin (peptik ülser oluşumu, analjezik nefropatisi, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve kanama gibi) meydana gelmesinde rol oynayabilir. Düşük dozda aspirinle yapılan antitrombositik tedaviye ve profilaksiye daha önce değinilmiştir (bkz. 45. Konu).

(iii) Siklooksijenaza karşı esansiyel yağ asidleri ile kompetisyona girmek suretiyle inhibisyon: Araşidonik asidin analoğu olan, **5, 8, 11, 14– eikozatetraynoik asid,** enzimi bu şekilde inhibe eder.

(iv) Endoperoksid izomeraz ve redüktaz enzimleri nin inhibisyonu: Bu enzimlerin birini veya diğerini selektif olarak bloke eden bir ilaç PGE'lerin veya PGF'lerin sentezini birbirinden ayrı olarak inhibe edebilir. Halen bu tür seçici ilaçların bulunması için çalışılmaktadır.

(v) Tromboksan sentaz inhibitörleri: Tromboksan sentaz farklı yapıda birçok madde veya bitkisel ekstre tarafından inhibe edilir. Bu maddelerden dazoksiben ve dazmegral antitrombositik ilaç olarak denenmiş ve yetersiz bulunmuştur. Dazoksiben, bir imidazol türevidir. İmidazol'un kendisi ve diğer bir imidazol türevi olan **klotrimazol** ve ayrıca **nikotinik asid, sarmısak ekstresi, soğan ekstresi, burimamid ve tromboksan reseptör blokörü pinan TxA$_2$** (PTA$_2$) de tromboksan sentazı inhibe ederler.

Tromboksan sentaz inhibitörlerinin etkililiğini, klinikte antitrombositik tedavi için yetersiz kılan **önemli bir nokta,** TxA$_2$'nin, trombosit agregasyonuyla ilgili üç ana mekanizmadan sadece biri olmasıdır. Bu nedenle TxA$_2$ oluşumu engellendiğinde, diğer iki mekanizmayla yani ADP ve PAF salgılanması suretiyle trombosit fonksiyonu sürdürebilir (bkz. 45. Konu).

(vi) Prostasiklin sentaz inhibisyonu: Araşidonik asidden oluşan PGG$_2$ ve 15–hidroperoksieikozatetraenoik asid bu enzimin doğal inhibitörüdür. Nikotin'in izole organlarda prostasiklin oluşumunu azalttığı saptanmıştır; bu maddenin araşidonik asid metabolizmasını PGE yönüne çevirdiği bulunmuştur. Nikotin, öte yandan TxA$_2$ oluşumunu artırır. Böylece prostasiklin/TxA$_2$ dengesini iki yönden olumsuz etkiler. Prostasiklin sentaz inhibisyonu tedavide istenmeyen bir durumdur ve yan tesir kaynağı olabilir.

(vii) Lipoksijenazların ve lökotrienlerin oluşumunu katalize eden diğer enzimlerin inhibisyonu: Lipoksijenaz ürünlerinin **iltihap oluşmasındaki ve bronşiyal astma** patojenezindeki önemli rolleri nedeniyle sözkonusu enzimleri inhibe eden ilaçların antiinflamatuvar tedavide ve bronşiyal astma tedavisinde önemli yeri olabilir. İltihap oluşmasına katkıda bulunan lipoksijenaz ürünleri daha ziyade 5–lipoksijenaz enzimi tarafından yapılan lökotrienlerdir. Sulfasalazin, benoksaprofen, zileuton, U–60.257, L–651.392 ve L–656. 224 maddeleri bu enzimi inhibe ederler. **Sulfasalazin ve benzerleri** inflamatuvar kalın barsak hastalıklarında ve psöriazis'te antiinflamatuvar etkinlik gösterir (bkz. 37. Konu). Spesifik lipoksijenaz inhibitörü olarak geliştirilen bir ilaç olan **zilöton (zileuton)** halen insanlarda bronşiyal astmada yardımcı ilaç olarak kullanılmaktadır (bkz. 52. Konu).

LTA$_4$–sentaz, lökotrienlerin oluşmasında kritik bir konuma sahip olan, fakat az incelenmiş bir enzimdir. Bir antihelmintik ilaç olan **dietilkarbamazin** bu enzimi inhibe eder; fakat spesifik bir inhibitör değildir. LTA$_4$'den LTC$_4$'ün ve dolayısıyla SRS–A'nın oluşumunu katalize eden **LTA$_4$: glutation S–transferaz enzimi,** karaciğerde birçok detoksifikasyon reaksiyonlarında rol oynayan klasik glutation S–transferazlardan farklı bir enzimdir. Yukarıda 5–lipoksijenazı inhibe ettiği belirtilen **sulfasalazin** bu

enzimi de inhibe eder. **FLAP'ı** (5–lipoksijenazı aktive eden proteini) inhibe etmek suretiyle bu enzimi inhibe eden maddeler de sentez edilmiştir (MK–571, MK–679 ve MK–0476 gibi). Bunlar görüldüğü gibi tıbbi önemlerinin azlığı nedeniyle fazla incelenmemişlerdir ve kod adları ile anılırlar.

İlaçlar dışında, **doğal siklooksijenaz ürünleri** de lipoksijenazlar üzerinde inhibitör etkinlik gösterirler. Bunun tersi de geçerlidir yani lipoksijenaz ürünleri de siklooksijenazı inhibe ederler; bu duruma göre **iki enzim sistemi arasında bir negatif feedback ilişkisi veya "cross–talk" (çapraz iletişim)** vardır.

(viii) Diğer enzimler: PGE ve PGF'lerin kendi aralarında dönüşümlerini yapan 9–ketoredüktaz ve 9–hidroksiprostaglandin dehidrojenaz enzimlerinin furosemid, etakrinik asid ve indometasin tarafından inhibe edildiği bulunmuştur. Bu bulguların sözkonusu ilaçların farmakolojisi yönünden önemi belirlenmemiştir.

B. RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Prostaglandin reseptör blokörleri: Prostaglandinlerin etkisini reseptörler düzeyinde bloke eden bazı maddeler bulunmuştur. İlk bulunan reseptör blokörleri polifloretin fosfat, N–0164 ve bir prostaglandin analoğu olan 7–okso–13,14–prostanoik asiddir. Aspirin ve diğer bazı antiinflamatuvar analjezikler, $PGF_{2\alpha}$'nın bronkokonstriktör etkisini in vitro preparatlarda reseptör düzeyinde bloke edebilirler. Adı geçen maddelerin prostaglandin reseptörleri üzerindeki inhibitör etkileri selektif ve kompetitif nitelikte değildir. Halen klinikte kullanılan bir prostaglandin reseptör antagonisti bulunmamaktadır.

Tromboksan/endoperoksid reseptör blokörleri: TxA_2 ve siklik endoperoksidler (PGG_2 ve PGH_2) hücrelerde aynı (ortak) TP reseptörlerini aktive ederler; bu nedenle biyolojik etkileri birbirine benzer. Terapötik amaçla tromboksan etkinliğinin azaltılması yönünden, tromboksan sentaz inhibitörlerinin etki kapasitesinin, yukarıda belirtildiği gibi, kısıtlı olması; tromboksan etkinliğinin artmasına bağlı patolojik durumların tedavisi için sözkonusu reseptör antagonistlerinin (blokörlerinin) geliştirilmesini teşvik etmiştir. Böylece başta sultroban ve daltroban olmak üzere birçok madde sentez edilip denenmişse de yukarıda tromboksan sentez inhibitörleri bağlamında belirtildiği gibi, TxA_2 etkisinin ortadan kaldırılması, trombosit agregasyonunu ve damar çeperinde trombus oluşumunu önleme bakımından yeterli derece etkili olmamıştır. Hemorajik şok, lupus nefriti, myokard iskemisi ve gliserolla oluşturulan deneysel böbrek yetmezliği gibi TxA_2'nin sentezinin artmış olduğu durumlarda vazokonstriksiyona başka maddeler de katkıda bulunduğundan TxA_2 reseptörlerinin blokajı vazokonstriksiyonu ortadan kaldırma bakımından yeterince etkili olmaz. Bu nedenlerle sözkonusu ilaçların terapötik ilaç olma potansiyelleri düşüktür.

Lökotrien reseptör blokörleri: Bunlara 52. Konuda astma ilaçları bağlamında değinilmiştir.

IV. Araşidonik Asid Epoksijenaz Ürünleri (EET'ler)

Araşidonik asid, CYP2J2, CYP2C8/9 ve CYP2C11 gibi epoksijenaz (sitokrom P450 (CYP) enzimleri) ile (bkz. 5. Konu), **epoksieikozatrienoik asidlere (EET'lere)** dönüştürülür. EET'ler güçlü vazodilatör etki gösterirler. Ayrıca bir dizi temel biyolojik olaya (böbrek tubuluslarında iyon transportu, damar düz kasının fizyolojik tonusunun düzenlenmesi, damar–içi fibrinoliz, peptid hormon salgılanması, inflamasyonun baskılanması, hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve apoptotik ölümü gibi) önemli katkılarının olduğu gösterilmiştir. EET'ler **epoksid grubu** (bkz. 5. Konu) içeren araşidonik asid türevleridir. Bu grup yan yana bulunan iki karbon arasında stabil olmayan oksijen köprüsünden ibarettir ve EET'ler bu grubun yerleştiği karbon atomlarının numarasına göre adlandırılır. 5,6–EET, 8,9–EET, 11,12–EET ve 14,15–EET'nin varlığı gösterilmişlerdir. Diğer birçok araşidonik asid ürünleri gibi stabil–olmayan, kısa ömürlü bileşiklerdir. **Epoksid hidrolaz enzimleri** tarafından kendilerine uyan **diol bileşiklerine (dihidroksieikozatrienoik asidlere,** kısa adıyla **DHET'lere**) dönüştürülürler. DHET'lerin bir kısmı etkin bileşiklerdir ve bu etki EET'lerinkine zıt yönde (örneğin damar büzücü etki gibi) olabilir. Disikloheksilüre (DCU) maddesi epoksid hidrolazların inhibitörüdür ve dokularda EETdüzeyini ve etkinliğini artırır. CYP2J enzim geni silinmiş (knockout) farelerde hipertansiyon oluştuğu ve böbreklerde sodyum ve diğer iyonların reabsorpsiyonunun arttığı bulunmuştur. EET'ler böbrekte Henle kıvrımı çıkan kolunda elektrolit reabsorpsiyonunu bloke ederler ve damar düz kaslarında hiperpolarizasyon ve buna bağlı gevşeme yaparlar. Araşidonik asidin sitokrom P450 enzimlerinin etkisi ile oluşan ve epoksid grubu içeren ürünleri son yıllarda önemli çalışma konuları arasına girmiştir. Yapılan çalışmalar bazı damar segmentlerinde endotelde epoksidlerin kolayca oluştuğunu göstermiştir. Nitekim bradikinin koroner damar segmentlerinde epoksidlerin oluşumuna neden olmaktadır. 11,12–Epoksi–5,8,14–eikozatrienoik asid **(11,12–EET)** damar düz kasında kuvvetli hiperpolarizan etkisi ile gevşemeye neden olmaktadır. Bu metabolitin söz konusu hiperpolarizan etkisi, kalsiyuma–bağımlı K^+ kanallarını açarak olmaktadır. Bu tür potasyum kanallarının inhibitörü olan apamin ve tetrabutilamonyum gerek bradikinin ve gerekse 11,12–EET'nin vazodilatör etkilerini güçlü bir şekilde bloke etmektedir. **Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün** (bkz. 88. Konu) bir EET olduğu ileri sürülmüştür; ancak bu iddia tartışmalıdır.

V. Araşidonik Asidden Oluşan Diğer Ürünler

Araşidonik asidden, siklooksijenaz, lipoksijenaz ve epoksijenaz (sitokrom P450 içeren monoksijenaz enzimleri) ile oluşan ürünlerden başka diğer bazı ürünler de oluşmaktadır. Bu ürünlerden son yıllarda önem kazanan bir grupu isoprostanlardır. **İsoprostanlar,** araşidonik asidin serbest radikaller tarafından oluşturulan peroksidasyon reaksiyonu sonucu nonenzimatik olarak oluşmaktadırlar. Ayrıca diğer ürünlerin oluşabilmesi için araşidonik asidin serbest hale geçmesi ilk koşulken, isoprostanlar membranda fosfolipid yapısındaki araşidonik asid serbestleşmesine gerek kalmadan oluşmakta ve daha sonra ortama salınmaktadır. Bu ürünler yapıca prostaglandinlere benzerler. İsoprostanlar nonenzimatik olarak oluştukları için, siklooksijenaz veya lipoksijenaz inhibitörlerinin bu ürünlerin oluşumu üzerinde inhibitör bir etkisi bulunmamaktadır. Bu grup maddeler, organizmada **serbest radikal hasarı** (bkz. 53. Konu) sonucunda erken dönemde artmakta ve idrar veya

plazmada düzeylerinin artması, serbest radikal hasarının iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, çeşitli inflamatuvar hastalıklar gibi serbest radikal hasarı oluşan çeşitli klinik durumlarda isoprostanların düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

Çeşitli doymamış yağ asidlerinin ve bu arada araşidonik asidin **etanolamin** ile birleşmesiyle santral sinir sisteminde nöromodülatör işlevi yapan **araşidonoyletanolamid** (diğer adıyla **anandamid**), **2–araşidonoyl gliserol (2–AG), 2–araşidonoyl gliseril eter (2–AGE)** ve diğer maddeler oluşmaktadır. Bunlar **doymamış yağ asidlerinden türeyen etanolamidler** adlı yeni bir madde sınıfı oluştururlar. Nörokimya bakımından **endokanabinoidler** ("endocannabinoids") adı verilen bu endojen ligandların kanabinoid (CB) reseptörlerine bağlandığı ve esrarın etkin maddesi olan delta-9-tetrahidrokannabinol'unkine benzeyen etkiler oluşturduğu bildirilmiştir. Esrar, etkilerini SSS'de CB_1 reseptörünü aktive etmek ve endokanabinoid nöromodülatörlerin etkisini taklit etmek suretiyle yapar. Endokanabinoidlere, kanabinoid reseptörlerine ve SSS'nin kanabinoiderjik sistemine 54. Konuda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

VI. Diğer Otakoidler

Otakoidler bölümünün girişinde belirtildiği gibi, bundan önceki konularda (bkz. 86., 87. ve 88. Konular) otakoid nitelikleri ağır basan ve farmakoloji yönünden önemli olan endojen maddelere değinilmiştir.

Trombosit aktive–edici faktör (PAF, platelet–activating factor)

Karbon atomlarının biri üzerinde alkillenmiş ve diğeri üzerinde asetillenmiş gliseril 3–fosfokolin türevi yan zincirler bulunan **lipid kaynaklı bir otakoid**dir. Alkil grubu uzun zincirlidir ve sabit uzunlukta değildir; zincirdeki karbon sayısı 11 ile 17 arasında değişir ve bu nedenle PAF, **benzer yapıdaki maddelerin bir karışımı**dır. Kimyasal adı 1,0–alkil–2–asetil–sn–gliseril–3 fosfokolindir.

Biyosentezi: Trombositlerde, nötrofil ve eozinofil lökositlerde, monositlerde, damar endotel hücrelerinde, mast hücrelerinde ve böbrekte mezanjiyal ve interstisyel hücrelerde fosfolipidlerden iki basamaklı bir reaksiyon ile sentez edilir.

Farmakolojik etkileri: PAF çeşitli farmakolojik ve biyolojik etkinlikler gösteren bir otakoiddir; onun için PAF adı yanıltıcı sayılır. **Güçlü vazodilatör ve hipotansif etkisi** vardır. **Böbrekte belirgin vazokonstriksiyon** yaparak böbrek kan akımını ve itrah fonksiyonunu düşürür. Yüksek dozda intravasküler trombosit agregatları oluşturmasından ve vazokonstriktör otakoidlerin salıverilmesine neden olmasından dolayı bazı organların kan akımını azaltır. **Pulmoner dolaşımda vazokonstriksiyon** yapar. Kapiler ve venüllerin **permeabilitesini artırır;** cilt içine PAF injeksiyonu **Lewis'in üçlü yanıtını** (bkz. 86. Konu) meydana getirir.

Trombositleri stimüle ederek agregasyona ve TxA_2 salıverilemesine neden olur; trombosit yıkımını artırması nedeniyle **trombositopeni** yapar. Trombus oluşumuna katkıda bulunur. Lökositleri, özellikle polimorfonükleer lökositleri, aktive eder; onların degranülasyonuna, lökotrien, lizozomal enzim ve superoksid anyonu salıvermelerine neden olur, damar endoteline yapışıp bu hücrelerin damar dışına kaçmalarını (lökodiapedez'i) artırır. Lökosit ve monositlerin agregasyonuna neden olur ve bu hücrelerin de kandaki sayılarını azaltır.

Gastrointestinal, bronş ve uterus düz kaslarını kasar. Midede ülser oluşturur halen bilinen en güçlü **ülserojenik** maddedir.

Endojen olarak oluşan PAF'ın **overde folikülün olgunlaşmasına, ovülasyona, fertilizasyona ve zigotun endometriyuma implantasyonuna katkısı vardır.** Doğum eyleminin başlaması ile amniyon sıvısında PAF düzeyi yükselir; PAF'ın uterusta PGE_2 salıverilmesini artırarak doğum eylemine katkıda bulunduğu sanılmaktadır. PAF antagonistleri doğum eylemini geciktirirler.

PAF'ın, çeşitli sitokinler, lipoksijenaz ürünleri, IgE reseptör ekspresyonu, granulosit–monosit koloni stimüle edici faktör oluşumu ile etkileşerek **tip I alerji, inflamasyon, endotoksin şoku ve bronşiyal astma** gibi patolojik olaylara değişik derecelerde katkısı olabileceğini gösteren kanıtlar giderek artan bir şekilde ortaya konulmaktadır.

PAF çeşitli etkilerini hedef hücrelerde kendine özgü reseptörleri etkileyerek oluşturur.

Beş bin yıl öncesinden beri bilinen ve Çin'de halen farmakopelere kayıtlı **Ginkgo biloba** ağacının yaprakları geleneksel olarak astma ve bronşit tedavisinde kullanılmıştır. Bu bitkinin yaprak ve köklerinden PAF'ın etkilerini bloke eden çeşitli terpenler izole edilmiştir. **Ginkgolidler** diye adlandırılan bu terpenlerden (terpenlaktonlardan) BN 52020, BN 52021 ve BN 52022 en güçlü olanlarıdır. **Ginkgo biloba yaprağı ekstresi**ni içeren **Tebocan** ve diğer müstahzarların periferik ve serebral damar hastalıklarında, kan akımı ve beyinde kognitif işlevleri üzerindeki etkilerine ve kullanılışlarına 39. Konuda değinilmiştir.

XI. BÖLÜM

VİTAMİNLER

90. KONU VİTAMİNLERLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER, 1345
91. KONU YAĐDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER, 1354
92. KONU SUDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER, 1369

90. Konu
VİTAMİNLERLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Ahmet AKICI ve S. Oğuz KAYAALP

Giriş • Vitaminlerin Kaynakları • Vitaminlere Gereksinimin Genel Değerlendirmesi • Gereksinimin Sayısal Değerlendirilmesi • Vitamin Eksikliği • Vitamin Zehirlenmesi • Vitamin Suistimali • Tavsiye Edilen Günlük Rasyon Değerleri Tablosu • Vitaminlerin Sınıflandırılması •

Vitaminler, vücutta metabolik olayların olağan koşullarda meydana gelmesi ve sağlıklı durumun sürdürülmesi için alınması gereken organik moleküllerdir. Enerji kaynağı veya temel yapı taşı olmamakla birlikte, vücutta yetersiz derecede sentez edilirler veya besinler içerisinde çevreden ufak miktarlarda, bazen öncül (prekürsör) madde şeklinde alınırlar. Sağlıklı yaşam için besin içinde ufak miktarda alınmaları gereken vitaminlere ve demir, çinko, bakır, iyod, selenyum, krom vb. esansiyel mineral bileşiklerine **mikrobesleyiciler** (micronutrients) adı verilir. **Besinlerin dört ana ögesi** olan proteinler, yağlar, karbonhidratlar ve başta sodyum klorür olmak üzere elektrolit dengesi için gerekli inorganik tuzlar gibi **makrobesleyiciler** saf olarak alındıklarında, yeterli miktarda vücuda girseler bile, sağlıklı durumun sürdürülmesini sağlayamazlar. Bunlarla birlikte **vitaminlerin, esansiyel amino asidlerin, esansiyel doymamış yağ asidlerinin** ve demir, çinko, bakır, iyod, selenyum, krom, magnezyum, manganez, molibden, vanadyum ve silisyum gibi **esansiyel minerallerin** de alınması gereklidir. Deney hayvanlarını çeşitli vitaminlerden veya esansiyel minerallerden yoksun deneysel diyetle beslemek suretiyle bu maddelerin eksikliğine bağlı patolojik durumlar belirlenmiştir. İnsanlarda ise bazı vitaminlerin veya esansiyel minerallerin diyetteki eksikliği halinde patolojik durumların ortaya çıktığını göstermek her zaman mümkün olmamıştır. Kitabın bu bölümünde esas olarak, insanlarda ve diğer memeli türlerinde eksikliği durumunda patolojik bozukluğa yol açan vitaminlere değinilmiştir.

Vitaminlerin fizyolojik olaylar üzerinde son derece önemli etkileri vardır. Bazı vitaminlerin metabolitleri hücrelerde **ko-enzim ve kofaktör** görevi üstlenir. A ve D vitamini öncüllerinden oluşan aktif metabolitler ise kendilerine özgü reseptörler aracılığı ile belirli genlerin ekspresyonu üzerinde steroid-benzeri etki oluşturarak hedef hücrelerdeki temel olayları kontrol edebilirler.

Bazı vitaminlerin besinler içinde doğal olarak bulunan veya öncüllerden vücutta oluşan ya da sentezle yapılan çeşitli şekilleri vardır. Bunlar nitelikleri bakımından birbirlerine benzerler, fakat aralarında nicel bakımdan fark vardır. Aynı vitaminin bu çeşitli şekillerine onun **vitamerleri** adı verilir. Örneğin D vitaminin D_2 ve D_3 vitaminleri olmak üzere en az iki vitameri bulunur; piridoksin'in piridoksal ve piridoksamin gibi vitamerleri ve K vitaminin çok daha fazla sayıda vitameri vardır. O halde belirli bir vitamin için bazen tek bir vitaminden değil vitamin alt gruplarından söz edilir.

Vitaminlerin kaynakları

Vitaminlerin çoğu bitkisel veya hayvansal besinler içinde dışarıdan alınırlar. Bazı vitaminler ise vücutta, yetersiz miktarda da olsa sentez edilebilirler ve kısmen bu şekilde kısmen de besinler içinde sağlanırlar. Bunun örnekleri, vücutta 7-dehidrokolesteroldan sentez edilen D_3 vitamini, triptofan amino asidinden sentez edilen niasin ve kalın barsak florasındaki mikroorganizmalar tarafından sentez edilen K vitaminleri, piridoksin, niasin ve tiamindir (niasin kısmen barsak florasında da sentez edildiğinden bu tür vitaminler için de örnek oluşturur). B_{12} vitamini insanda kalın barsak florasında sentez edilirse de oradan absorbe edilmediği için bunun bir yararı olmaz. Askorbik asid (C vitamini) insan, maymun ve kobaylarda vücutta sentez edilmez; sadece besinler içinde sağlanır; diğer bazı memeli türlerinde karbonhidrat metabolizmasının bir ara ürünü olarak vücutta D-glukozdan askorbik asid sentez edilir. Dolayısıyla bu niteliğe sahip memeliler için askorbik asid vitamin sayılmaz.

Suda çözünen vitaminler (B_{12} vitamini hariç) ve yağda çözünen E ve K vitaminleri genellikle bitkisel besinler (sebzeler, meyveler ve hububat türleri gibi) içinde bulunurlar. Yağda çözünen A ve D vitaminleri, vücutta bazı yerlerde birikmeleri nedeniyle, et, karaciğer, et yağı, yumurta ve süt gibi hayvansal kaynaklı besinler içinde bulunurlar; ancak A vitamininin öncülleri olan karotenler bitkisel kaynaktan sağlanır.

Karbonhidrat, protein ve yağ gibi ana besin öğelerini yeterli miktarda ve özellikle, çeşitli kaynaklardan içeren besinlerle yapılan **dengeli beslenme,** bazı özel durumlar hariç vücudun günlük gereksinmesine yetecek kadar vitamin sağlar. Dolayısıyla beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, vitamin alımını da yakından ilgilendirir. A.B.D.'de 1940'larda çeşitli besin gruplarını içeren bir "daire" şeklinde başlatılan beslenme rehberleri, 1984'te "besin çarkı"na, 1992'de "piramid"e, 2005'de "bireysel piramid"e ve son olarak 2011'de bir nevi başa dönmüşcesine dördü daireyi andıran bir tabak içerisinde ve diğeri bunun yanında çok daha küçük bir başka tabak içerisinde olmak üzere 5 farklı besin ögesi şeklinde yeni bir görsellе ifade edilmiştir. Kişiye özgü bu tabağın içinde besin ögeleri (i)"proteinler", (ii) "tahıllar", (iii) "meyve-ler" ve (iv) "sebzeler" ile bunlara küçük bir ilave (v) "mandıra ürünleri"nden oluşan diyet ile kişinin günlük gereksinimlerinin dengeli şeklide karşılanabileceği savunulmaktadır.

Besinler içindeki, yağda-çözünen vitaminler ısı, hava ve ışıktan pek etkilenmezler. Tiamin, folik asid, pantotenik asid ve özellikle askorbik asid gibi suda-çözünen vitaminler ise, besin maddelerinin kaynatma ve kızartma gibi işlemler sırasında ısıya maruz bırakılmaları sonucu kısmen (az veya çok) parçalanırlar. Yemek suyunun atılması, besinler içindeki suda çözünen vitaminlerin bir kısmının yitirilmesine neden olur. Riboflavin ve folik asid ultraviyole ışığına duyarlıdır. Askorbik asid durmakla çabuk oksidlenir ve etkinliğini yitirir. Hava ve ışık etkisi ile bozulan vitaminleri içeren besinler taze değillerse vitamin değerleri genellikle düşüktür. Konserve yapma işlemi de besinlerin bazı vitaminlerden fakirleşmesine yol açabilir.

Buğday ununun veya pirinç tanelerinin, kepeğinden (perikarbından) arıtılmak suretiyle beyazlatılması, onların tiamin içeriğini belirgin bir ölçüde azaltır.

TABLO 90.1
İlaç–vitamin etkileşmeleri[1]

Etkileyen ilaç	Etkilenen vitamin	Vitamin eksikliği mekanizması	Vitamin eksikliği belirtileri[2]
Azot protoksid	B_{12} vitamini	Metilkobolamin'in inaktivasyonu	Kemik iliğinde megaloblastik değişme
Fenitoin ve fenobarbital	Folik asid	Absorpsiyon azalması Vitamin koenzimlerinin kompetitif inhibisyonu	Megaloblastik anemi
	D vitamini	Yıkan enzimin indüksiyonu	Raşitizm, osteomalasi
	K vitamini	Yıkan enzimin indüksiyonu (gebede)	Neonatal hemoraji
Hidralazin	Piridoksin	Birbiri ile birleşme	Periferik nöropati
İrritan pürgatifler	D vitamini	Absorpsiyonun azalması[3]	Osteomalasi
İzoniazid	Piridoksin	İtrahın artması Dokuda ütilizasyonun azalması	Periferik nöropati, ve konvülsiyonlar Anemi (bebeklerde)
	Niasin	Vitamin koenzimlerinin kompetitif inhibisyonu	Pellagra
Kolestiramin	Folik asid	Vitaminle kompleks oluşturma	Megaloblastik anemi
	B_{12} vitamini	İntrinsik faktörün inhibisyonu	Megalobiastik anemi
	A,D,K vitaminleri	Safra tuzlarının inaktivasyonu	Osteomalasi Hipoprotrombinemi
Kolşisin	B_{12} vitamini	Absorpsiyonun azaltılması	—
Kumarinler (varfarin vb.)	K vitamini	Kompetitif antagonizma	Kanama
Metotreksat	Folik asid	Dihidrofolat redüktazın inhibisyonu	Megaloblastik anemi
Neomisin	B_{12} vitamini	İnce barsak epitelinin zedelenmesi ve absorpsiyon azalması	—
	A vitamini	İnce barsak epitelinin zedelenmesi Safra tuzlarının inaktivasyonu	—
Oral kontraseptifler (estrojen nedeniyle)	Folik asid	Absorpsiyonla ilgili enzimlerin inhibisyonu Folat–bağlayan makroglobülin sentezinin artması Enzim indüksiyonu	Megaloblastik anemi
	Piridoksin	Triptofan yıkımının artması Apoenzime karşı vitaminle yarışma	Depresyon
PAS	B_{12} vitamini	Absorpsiyon azalması	Megaloblastik anemi
Penisilamin	Piridoksin	İtrahın artması	Periferik nöropati
	Folik asid	Absorpsiyon azalması	Megaloblastik anemi
Potasyum klorür	B_{12} vitamini	İleum pH'sinin düşmesi	—
Pirimetamin	Folik asid	Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu	Megaloblastik anemi
Salisilatlar	Folik asid	Proteine bağlanmasının azalması	—
	C vitamini	Trombosit ve lökositlere alımın (uptake'in) azalması	—
	K vitamini	Belli değil	—
Sulfasalazin	Folik asid	Absorpsiyonun azalması	Megaloblastik anemi
Tetrasiklinler	C vitamini	İtrahın artması	—
Triamteren	Folik asid	Dihidrofolat redüktazın inhibisyonu	Megaloblastik anemi
Trimetoprim (ve ko–trimoksazol)	Folik asid	Dihidrofolat redüktazın inhibisyonu	Megaloblastik anemi

1. Etkileşme örneklerinin çoğu Oversen (1979)'dan alınmıştır.
2. Bazı etkileşmeler klinik bozukluğa neden olmaz, sadece subklinik değişme yapar. Bunların karşısına tabloda çizgi konulmuştur.

Vitaminlere gereksinimin genel değerlendirmesi

İnsanın günlük vitamin gereksinimi çeşitli faktörlere bağımlıdır. Yağda çözünen vitaminler genellikle vücutta depo edildikleri için bunların bir süre yetersiz miktarda alınmaları, daha sonra artırılmış miktarda alınmaları koşuluyla, vitamin eksikliği belirtilerine neden olmaz. Suda çözünen vitaminler genellikle bu özelliğe sahip olmadıklarından, onların, günlük gereksinimi karşılamaya yetecek miktarlarda düzenli bir şekilde alınmaları gerekir.

Vitamin gereksinimini etkileyen faktörlerin başlıcaları aşağıda belirtilmiştir:

(i) Gebelik, laktasyon, büyüme (bebekler ve çocuklar) ve meslek ya da sportif etkinlik nedeniyle yapılan aşırı kas

çalışması gibi, vücutta metabolik olayların hızlandığı **fizyolojik durumlar:** Bu durumlarda vitamin gereksinimi artırmıştır.

(ii) Ağır (veya uzunca süren hafif) ateşli hastalıklar, travma, hipertiroidizm ve ağır doku yıkımı gibi metabolizmanın hızlandığı **patolojik durumlar:** Bu durumlar da vitamin gereksiniminde artmaya yol açarlar. Bir haftayı geçen diyarelerde ilave B vitamini verilmesi tavsiye edilir. Sürekli **hemodiyaliz yapılan** böbrek hastalıklarında hemodiyalizle vücuttan önemli ölçüde uzaklaştırılın folik asid, piridoksin ve askorbik asid, günlük gereksinim değerine eşit veya 3 katına kadar varan miktarlarda ilave verilmelidir.

(iii) **Diyetin dengesi:** Diyette ana besin öğelerinden (makrobesleyicilerden) birinin veya birkaçının miktarının değişmesi, belirli bir vitamine olan gereksinimi azaltabilir veya çoğaltabilir. Bunun çeşitli örnekleri vardır. Niasin'in kaynağı kısmen, proteinli besinler içindeki triptofan olduğundan, proteinden fakir diyetle veya mısır gibi az triptofan içeren diyetle beslenme, niasin gereksinimini artırır. Doymamış yağlardan zengin diyet E vitaminine olan gereksinimi ve bebeklerde proteinden zengin diyet askorbik aside gereksinimi artırır. Karbonhidrattan zengin diyet tiamine gereksinimi çoğalttığı halde, yağ ve proteinden zengin diyet bunu azaltır. Selenyum ile E vitamini arasında sinerjistik etkileşme vardır; deney hayvanlarında selenyum alımı azaldığında E vitamini gereksimininin arttığı gösterilmiştir.

(iv) **Biyoyararlanım durumu:** Mide-barsak kanalı ile ilgili bazı patolojik durumlar ve ağızdan alınan bazı ilaçlar, belirli vitaminlerin barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar; bu nedenle vitamin gereksinimini artırırlar. Yağ absorpsiyonunun bozulduğu malabsorpsiyon durumlarında, (örneğin çölyak hastalığı, tropik spru, safra yolları tıkanıklığı ve hepatik siroz gibi hepatobiliyer hastalıklar, kistik fibrozis ve diğer pankreas hastalıkları) veya abetalipoproteinemi ve laksatif olarak uzun süre sıvı parafin kullanılması gibi durumlarda, yağda çözünen vitaminlerin absorpsiyonu azalır ve bunlara gereksinim artar. Total gastrektomi yapılmış olanlarda B_{12} vitamininin oral biyoyararlanımı pratik olarak sıfırdır; bunlara parenteral B_{12} vitamini düzenli olarak verilmelidir.

(v) **Genetik ve diğer kişisel özellikler:** Belirli bir vitaminden yoksun diyetle beslemek suretiyle insanlarda yapılan denemelerde bazı bireylerin diğerlerine oranla vitamin eksikliğine daha dayanıklı oldukları ve bunlarda belirgin eksiklik belirtilerinin oluşmadığı saptanmıştır. Öte yandan az sayıda da olsa bazı kimselerde, bunlar toplumdaki diğer bireyler için yeterli olan miktarda, hatta biraz fazlasıyla vitamin almakta olsalar bile vitamin eksikliği sendromunun oluştuğu gözlenmiştir. Bu olgular, vitamin gereksiniminin genetik anormallikler ve diğer bazı kişisel özellikler tarafından değiştirilebileceğini telkin eder. Bu özelliklerin nedeni son zamanlarda aydınlatılmaya başlanılmıştır. Bazı kimselerde konjenital metabolizma bozukluklarına bağlı olarak vücutta piridoksin ütilizasyonunun azaldığı saptanmıştır; bunlarda hücreye yeterli miktarda piridoksin girebilmesi için normal gereksinimin üstündeki miktarlarda piridoksin verilmesi gerekir. Vitaminlerin barsaktan absorpsiyonunda veya vücuttaki transportunda meydana gelen genetik kaynaklı bozukluklar da **göreli vitamin eksikliğine** zemin hazırlayabilirler. Bu durum B_{12} vitamini, folik asid ve E vitamini için insanlarda gösterilmiştir. Bazı durumlarda vitaminin kofaktör görevi yaptığı enzim proteininin, yapısının bozulması nedeniyle, kofaktöre afinitesinin azaldığı bulunmuştur.

(vi) **İklim ve coğrafi bölge:** Bu faktörler çevrede varolan besin çeşitlerinin kısıtlı olmasına yol açarak besinler içinde alınan vitamin miktarını azaltmaları yanında, beslenme dengesini de bozabilirler ve böylece vitamin gereksinimini değiştirebilirler. Bu faktörlerle ilgili özel bir durum D vitaminine olan gereksinimin değişmesidir. D vitamininin en önemli kaynağı cilttir. Güneşli bir çevrede, açık havada yaşayanlarda ciltte yeterli derecede vitamin sentez edildiği için bu vitamine gereksinim azalır. Kuzey ülkeleri veya subtropik ülkelerin derin vadi içlerindeki yerleşme yerleri gibi az güneşli yerlerde yaşayanlarda veya mesleki nedenlerle gündüz vaktini kapalı yerlerde geçirenlerde D vitamini gereksinimi artar. Güneşli ortamda yaşadığı halde geleneksel nedenlerle fazla örtünen kadınlarda da aynı durum sözkonusu olabilir.

(vii) **Vitaminin depolanma durumu:** Suda çözünen vitaminler vücutta kısıtlı bir ölçüde depolanırlar; bu nedenle dokularda yeterli vitamin düzeyinin sürdürülebilmesi için sık olarak alınmaları gerekir. Bu vitaminlerin eksik alınması görece kısa bir sürede vitamin eksikliği belirtilerine yol açar. Oysaki yağda çözünen vitaminler karaciğer ve yağ dokusunda büyük ölçüde depolanırlar; eksik alındıklarında klinik belirtilerin ortaya çıkması geç olur. Ancak depolanma özelliği, bu vitaminlerle akut zehirlenme olasılığını artırır.

(viii) Antivitamin (antimetabolit) niteliğinde olan veya vitaminlerin farmakokinetiğini değiştiren **ilaçlarla tedavi (etkileşme):** Bu nedenle oluşan vitamin gereksinimi artmasının ve vitamin eksikliğinin birçok örnekleri vardır ve Karbamazapin, fenitoin, primidon, barbitüratlar gibi antiepileptikler D vitamini gereksinimini, valproik asid ise B_{12} vitamini gereksinimini artırırlar. Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yapan metotreksat gibi antimetabolit antineoplastikler ve trimetoprim, primetamin gibi antibi-yotikler folik asid eksikliği yoluyla megaloblastik anemiye yol açabilirler. İzoniazid piridoksin itrahını artırarak peri-ferik nöropati yapar. Neomisin A vitamini emilimini azaltır. İlaç-vitamin etkileşmeleri ve bunların klinik sonuç-larımn örnekleri Tablo 90.1'de verilmiştir. Öte yandan vitaminlerle ilgili ilaç etkileşmeleri başka şekillerde de olabilir. Örneğin, tiazid grubu diüretikler D vitamini ile birlikte kullanıldığında, hiperkalsemi riskinde artışa yol açabilir. Retinoidler A hipervitaminozuna yol açabilirler. Askorbik asid selenium emilimini azaltabilir. Piridoksin levodopanın etkilerini azaltır. E vitamini kumarinin antikoagülan etkisini artırabilir. K vitamini ise kumarini antagonize eder.

Gereksinimin sayısal değerlendirmesi

İnsanlar üzerinde, eksik vitamin içeren diyetle etraflı bir çalışma yapmanın getirdiği zorluklar nedeniyle çeşitli vitaminler için **günlük minimal gereksinim** değerlerinin kesin olarak saptanması mümkün olamamaktadır. Vitamin eksikliğine karşı dayanıklılığın kişiler arasında değişkenlik göstermesi de böyle bir incelemede sorun oluşturur ve sonuçların yorumunu güçleştirir. İngilterede yapılan bir incelemede A vitamini içeren besin maddelerinden yoksun bir diyete 14 ay süre ile tabi tutulan gönüllü 23 denebireyinkten sadece 3'ünde, A vitamini eksikliği sendromunun en hafif derecesi diye nitelendirilebilen gece körlüğü oluşmuş ve diğerlerinde belirgin bir bozukluk saptanmamıştır. Gece

TABLO 90.2

A.B.D.'deki Ulusal Akademi (Institute of Medicine, National Academies) Besin ve Beslenme Kurulu tarafından hazırlanan rapordaki vitaminler için "diyette referans alım" değerleri. ***(Food and Nutrition Board: Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes, Vitamins, 2010'dan alınmıştır).***

	Bebekler		Çocuklar			Erişkinler			
	0–6 Aylık	7-12 aylık	1-3 yaş	4-8 yaş	9-13 yaş	Erkek	Kadın	Gebelik	Lastasyon
Vitamin									
Yağda çözünen:									
A vitamini (µg RE)[1]	400	500	300	400	600	900	700	770	1.300
D vitamini (µg)[2,3]	10	10	15	15	15	15	15	15	15
E vitamini (mg α–TE)[4]	4	5	6	7	11	15	15	15	19
K vitamini (µg)	2	2.5	30	55	60	120	90	90	90
Suda çözünen:									
Askorbik asid (mg)	40	50	15	25	45	90	75	85	120
Folik asid (µg)[5]	65	80	150	200	300	400	400*	600*	500
Niasin (mg NE)[6]	2	4	6	8	12	16	14	18	17
Riboflavin (mg)	0.3	0.4	0.5	0.6	0.9	1.3	1.1	1.4	1.6
Tiamin (mg)	0.2	0.3	0.5	0.6	0.9	1.2	1.1	1.4	1.6
Piridoksin (mg)	0.1	0.3	0.5	0.6	1.0	1.3	1.3	1.9	2
B_{12} vitamini (µg)	0.4	0.5	0.9	1.2	1.8	2.4	2.4	2.6	2.8

1.RE, retinol eşdeğeri. Bu değerleri üniteye çevirmek için 5 ile çarpmak gerekir. 2.Kolekalsiferol olarak, 10 µg kolekalsiferol = 400 Ü D vitamini hesabıyla. 3. Güneş ışığının yetersiz olduğu koşullarda 4. A-TE: α-Tokoferol eşdeğeri. 5. Diyetteki folat eşdeğeri-DFE) = 1 µg diyetteki folat. = 0.6 µg zenginleştirilmiş gıdadaki folik asid. 6. 1 NE (niasin eşdeğeri) = 1mg niasin veya 60 mg dietetik triptofan.
*- Folat eksikliği fetusta nöral tüp defektlerine yol açtığı için gebe kalma olasılığı bulunan kadınların, folat takviyeli gıda veya ilaç ürünlerini günde 400 µg kullanması tavsiye edilmektedir.

körlüğü olan bireyleri günde 1300 ünite gibi oldukça düşük miktarda vitaminle vermek suretiyle tedavi etmek mümkün olmuştur. Diğer bir incelemede, günde 10 mg gibi düşük miktarda askorbik asid içeren diyetle 14 ay beslenen deneklerde belirgin bir patolojik bozukluğun ortaya çıkmadığı görülmüştür. Aynı incelemede askorbik asidden tümüyle yoksun diyetle beslenen diğer bir gönüllü grubunda 17nci haftadan itibaren giderek artan bir şiddette eksiklik belirtilerinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu olguları günde 10 mg gibi, normal bir kişi için tavsiye edilen günlük miktarın çok altındaki dozda vitaminle tedavi etmek mümkün olmuştur.

A.B.D. ve İngiltere gibi bazı batı ülkelerinde yiyecek maddelerinin besin olarak değerlendirilmesine ve günlük diyetin düzenlenmesine esas olmak üzere her bir vitamin için **diyette referans alım, DRA" (dietary reference intakes, DRIs)** değeri saptanmıştır. Bu saptama günlük 2000 kilokalorilik besin alımına göre yapılmıştır. Bu rasyonlar o ülkelerin yerel özelliklerine göre ve teorik bir biçimde belirlenmiş olup **minimal günlük gereksinim**'in çok üstündedirler (genellikle 2-3 katı). A.B.D.'deki Ulusal Araştırma Kurumunun Besin ve Beslenme Kurulu tarafından yayınlanan günlük vitamin rasyonları çizelgesi, Tablo 90.2'de gösterilmiştir. Bu çizelgenin aslı, vitaminler yanında proteinler ve çeşitli mineraller için saptanan günlük rasyonları ve ayrıca günlük besinin sahip olması gereken toplam kalori değerlerini de içerir. İngilterede Sağlık ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından kabul edilen günlük rasyon değerleri sözkonusu çizelgedekine yakından benzer. 1980'lerde bu iki ülke ile o zamanki Sovyetler Birliği, Fransa, Almanya ve Japonyada erişkin erkekler için saptanan "tavsiye edilen günlük rasyon" değerlerini gösteren bir tablo Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde gösterilmiştir (bkz. Tablo 90.3). Bu tablonun incelenmesinden anlaşılacağı üzere sözkonusu DRA değerleri, ülkeler arasında oldukça fazla değişkenlik gösterir, uluslararası bir standart yoktur ve rasyonu saptanan vitaminlerin türü ve sayısı ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir.

DRA'nın biyolojik olmaktan ziyade belgesel değerleri vardır. Bu miktarlar, o ülkelerde toplumun çeşitli kesimlerinin genel beslenme durumu ile ilgili koşullara bağımlıdır. Bu nedenle bir ülke için belirlenen değerleri diğerine uygulamak hatalı olabilir. Günlük DRA çizelgeleri **aşağıdaki durumlar bakımından** önemlidirler: (i) Toplumun çeşitli kesimlerinin beslenme durumunun değerlendirilmesine yönelik çalışmalarda kıyaslama ve sonuca varma yönünden bir standart değer oluştururlar. (ii) Fazla personel çalıştıran fabrika ve diğer kuruluşlar, askeri birlikler ve yatılı okullar gibi geniş bir kitleye yemek veren yerlerde günlük besin rasyonunun değerlendirilmesini kolaylaştırırlar. (iii) Tarım ve besin politikasının ve ayrıca, vitaminlere ilişkin ilaç politikasının saptanmasında temel oluşturabilirler.

Yukarıda belirtildiği gibi vitaminler için **minimal günlük gereksinim değerleri,** kesin şekilde saptanmamış olmakla beraber, tıp ve beslenme ile ilgili kaynaklarda bazı ampirik değerler verilmiştir. Bu **değerler ortalama vitamin gereksinim değerleri** olarak da kabul edilebilir. Sözkonusu değerler, genel bir kural olarak, DRA değerlerinin yarısı ile beşte biri kadardır.

Günlük vitamin rasyonunun saptanması konusunda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile Birleşmiş Milletler Örgütü Besin ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından yapılan incelemeler de vardır. Günlük rasyonun saptanması ülke düzeyinde çok cepheli bir inceleme gerektirir. Sonuca varabilmek için örnekleme yapılarak bireylerin günlük kalori alımı, günlük diyet içindeki çeşitli besin türlerinin miktarı, bu miktarlara uyan vitamin içerikleri, kişinin günlük vitamin alımı kestirimi, serum vitamin düzeyi ve sağlık durumu gibi parametrelerin incelenmesi gerekir. Ülkemizde günlük vitamin rasyonları çizelgesi, Tablo 90.3'de gösterilmiştir.

TABLO 90.3
Türkiyede pratikte genel kabul gören haliyle vitaminler için "diyette referans alım (DRA)" ve "güvenli üst limit" (GÜL) değerleri.

Vitamin	0-4 yaş		4-8 yaş		9-13 yaş		14-18 yaş		19-65 yaş		65 yaş üstü	
	DRA	GÜL	DRA	GÜL	DRA	GÜL	DRA	GÜL	DRA	GÜL	DRA	GÜL
Yağda çözünen:												
A vitamini (μg RE)[1]	400	600	400	900	600	1700	900/ 700	2800	900/ 700	3000	900/ 700	3000
D vitamini (μg)[2]	5*	50	5*	50	5*	50	5*	50	5-10*	50	10-15*	50
E vitamini (mg α-TE)[3]	6	200	7	300	11	600	15	800	15	1000	15	1000
K vitamini (μg)	30*	TE[4]	55*	TE	60	TE	75*	TE	120*/ 90*	TE	120*/ 90/	TE
Suda çözünen:												
Askorbik asid (mg)	15	450	25	650	45	1200	75/65	1800	90/75	2000	90/75	2000
Folik asid (μg)	150	300	200	400	300	600	400	800	400	1000	400	800
Niasin (mg NE)*	6	10	8	15	12	20	16/14	30	16/14	35	16/14	35
Riboflavin (mg)	0.5	TE	0.6	TE	0.9	TE	1.3/1	TE	1.3/1.1	TE	1.3/1.1	TE
Tiamin (mg)	0.5	TE	0.6	TE	0.9	TE	1.2/1	TE	1.2-1.1	TE	1.2/1.1	100
Piridoksin (mg)	0.5	30	0.6	40	1	60	1.3/1.2	80	1.3-1.7/ 1.3-1.5	100	1.7/1.5	100
B12 vitamini (mg)	0.9	TE	1.2	TE	1.8	TE	2.4	TE	2.4	TE	2.4	TE

* Besinler içinde yeterli alınım durumunda.
1. RE, retinol eşdeğeri. Bu değerleri üniteye çevirmek için 5 ile çarpmak gerekir. 2. Kolekalsiferol olarak, 10 μg kolekalsiferol = 400 Ü D vitamini hesabıyla. 3. α-TE: α-Tokoferol eşdeğeri. 4. TE: İstenmiyen etkileri hakkındaki veri yetersizliğinden miktar tespit edilememiştir.

Bazı kimselerin, dengeli ve yeterli beslenmeleri nedeniyle ilave vitamin almaya gereksinimlerinin olmamasına karşın, daha sağlıklı yapması, daha güçlü hissettirmesi ve hastalıklara karşı koruması gibi yanlış inanışlar veya çevresindekilere özenme nedeniyle **gereksiz yere ilave vitamin (vitamin süplemantasyonu)** alırlar. Amerikan Tıp Derneğinin Bilimsel İşler Konseyi sağlıklı kimselerin, günlük vitamin alımının, **"tavsiye edilen günlük rasyon"un %150'sini geçmemesi"**ni tavsiye etmektedir. Sözkonusu eğilimin son yıllarda gelişmiş ülkelerden Türkiye'ye de geçmesi mültivitamin + mineral içeren müstahzarların sayısı ve tüketimi artmıştır. Ancak nüfusun bazı kesimlerinde belli vitaminlerin eksikliği riski fazla olduğu için ilave vitamin alımı sağlık makamlarınca teşvik edilmekte ve belirli besinlere vitamin katılmaktadır. Bunlara **zenginleştirilmiş** veya **kuvvetlendirilmiş ("fortified") besin** denir. Bunun örnekleri süte D ve A vitamini katılması, una (dolayısıyla ekmeğe) folik asid, tiamin, piridoksin ve duruma göre niasin katılmasıdır.

Vitamin müstahzarlarının, mineral içerenler dahil, bir besin maddesi mi ya da reçetesiz (tezgah-üstü, over-the-counter/OTC) ilaç mı veya reçete ile satılması gereken bir ilaç mı sayılacağı ilaç düzenleme makamlarınca üzerinde durulan bir konudur. Bu ayırım için müstahzarın prospektüsünde indikasyonla ilgili iddiaya ve farmasötik şekildeki miktara bakılır. Tıbbi bir durumu düzeltmeye veya tedaviye ilişkin bir iddia yoksa ve farmasötik şekil içindeki miktar vitaminlerin günlük DRA değerini geçmiyorsa birçok AB ülkesinde bu şekildeki müstahzarlar reçetesiz ilaç veya besin maddesi ya da besin eklentisi/ takviyeedici gıda (suplementi) kategorisine girer. Tıbbi iddia taşıyanlar ve/veya DRA değerinin belirli bir katını (örneğin, İtalyada 1.5 kat, Almanyada 3 kat) geçenler için genellikle reçete ile alınma zorunluluğu getirilmiştir. Türkiyede ise vitaminler için **"güvenli üst limit"- GÜL, (safety upper limit** - SUL) değeri doğrultusunda işlem yapılmaktadır. Buna göre birim formulasyonunda vitamin miktarları GÜL değerinin altında olan preparatlar **"gıda takviyesi"** olarak Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığından izin alabilmektedir. Örneğin Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığının hazırlığına giriştiği "Takviye Edici Gıdalar Tebliği" taslak metninde A vitamini için 4-10 yaş grubu çocuklarda 500 μg, 11 yaş ve üzerindeki kişilerde ise 1000 μg üst sınırını aşmayan A vitamini ürünlerinin bu şekilde izin alabileceği dile getirilmektedir. İçerdiği vitamin miktarları GÜL değeri ve üzerinde ise bu müstahzarların birim formulasyonuna ve kullanım amacına göre **"reçeteli ilaç"** veya **"reçetesiz ilaç"** olarak Sağlık Bakanlığından ruhsatlandırılmaktadır.

Avrupa Birliğindeki "OTC" ilaçların Türkiyedeki eşdeğeri sayılan "reçetesiz ilaç"ların büyük kısmı Sağlık Bakanlığı tarafından daha önce "ara ürün" olarak kabul edilmekte idi. Bu konuda 2010 yılında yapılan yeni düzenlemeleri takiben 2012 yılı itibariyle bu nevi ilaçların çoğu **"reçetesiz ilaç"** kategorisinde işleme tabi tutulmaktadır. Türkiyede konu ile ilgili bir diğer uygulama biçimi ise, içerdiği vitamin miktarı "reçetesiz ilaç" ruhsatı gerektirmeyecek ölçüde "düşük miktarda" olduğu kabul edilen bazı ürün veya besin eklentilerinin (yukarıda belirtildiği üzere vitaminler için bu miktar GÜL'e göre belirlenir) Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığından gerekli izni alarak piyasaya sunulabiliyor olmasıdır. Gıda Tüzüğü kapsamında değerlendirilen bu uygulama, üretici-lere ve otoritelere bazı

kolaylıklar sunmakla birlikte, söz konusu ürünlerin üretim, pazarlama, güvenlilik ve denetim gibi aşamalarında yol açtığı karışıklıklar nedeniyle yeni düzenlemelere ihtiyaç duymaktadır.

Belirgin derecede toksik vitaminler olan **A vitaminini** bir farmasötik şekil içinde (örneğin tabletinde) **10.000 üniteden fazla, D vitaminini ise 2000 üniteden fazla** içeren vitamin müstahzarlarının **mutlak surette reçete ile verilmesi** tavsiye edilir. Vitaminlerin tavsiye edilen DRA değerleri Tablo 90.2'te sunulmuştur. Türkiyede bu konuda yapılmış araştırma sonuçlarından elde edilmiş bilimsel veriler olmasa da benzer ülke koşulları ve Avrupa Birliği Direktifleri doğrultusunda hazırlanmış olan ve resmi olmamakla birlikte, pratikte genel kabul gören DRA ve GÜL değerleri Tablo 90.3'te sunulmuştur.

Vitamin eksikliği

Aşağıdaki durumlar **vitamin eksikliğine bağlı patolojik bozuklukların ortaya çıkmasına** neden olabilirler:

(i) Besin içinde kişinin gereksinimine yetecek kadar vitamin bulunmaması: Fakirlik, kıtlık, bilgisizlik, yeme ve yemek hazırlama geleneği ve özel diyete tabi tutulma, parenteral beslenme gibi nedenlerle besin içinde yeterli vitamin alınamaması, vitamin eksikliği sendromlarının oluşmasına yol açabilir. Alkolizm, alkol lehine dengesiz beslenme nedeniyle çeşitli vitaminlerin eksik alınmasına yol açar; bu durumda B vitaminlerinin absorpsiyonu da azalır. Gelişmiş ülkelerde vitaminlerin yetersiz alımına bağlı hastalıkların en başta gelen nedeni alkolizmdir. Anoreksi nedeniyle veya zayıflama için ya da alışılmışın dışındaki beslenme biçimleri nedeniyle diyetin miktarca ve/veya çeşitçe kısıtlanması da vitamin eksikliğine yol açabilir. Aşırı vejetaryen beslenme alışkanlığı diğer bir nedendir. **(ii) Besinlerin sindirim ve absorpsiyonunun bozulması:** Yağlı besinlerin sindirim ve absorpsiyonunun bozulduğu kronik sindirim sistemi hastalıkları yağda çözünen vitaminlerin eksikliğine bağlı sendromlara neden olabilir. Yaşlılık da bu durumun önemli bir nedeni olabilir. Kronik ishal, mide veya barsak rezeksiyonu ve malabsorpsiyon sendromu hallerinde ayrıca suda çözünen vitaminlerin absorpsiyonu da azalır. Bazı ilaçlar da vitaminlerin barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar. Bunlara 11. Konuda değinilmiştir. **(iii) Gereksinimin artması:** Gereksinimin artmasına yol açan ve bundan önceki kısımda sayılan durumlar (özellikle gebelik, laktasyon ve büyüme) göreli vitamin eksikliğine neden olurlar. Bu gibi durumlarda, sadece dengeli ve yeterli beslenme ile günlük vitamin gereksiniminin sağlanması mümkün olmayabilir. Örneğin prematürelerde 400-800 ünite D vitamini ve postnatal 2500 gr vücut ağırlığına ulaşıncaya kadar (veya postkonsepsiyonel 40ıncı haftaya ulaşıncaya kadar) 50μg/gün folik asid verilir. Yenidoğan döneminde hemorajik hastalığın önlenmesi amacıyla profilaktik olarak doğumu takiben bebeklere 1mg K vitamini im enjeksiyonu yapılır. Anne sütü, çeşitli vitaminleri en az annenin plazmasındakine eşit konsantrasyonlarda içerir. Erişkinlerde ağır işlerde çalışan kesimde veya sporcularda olduğu gibi, günlük kalori alımının (özellikle karbonhidrat alımının) artması tiamine gereksinimi, orantılı bir şekilde artırır. **(iv) Anormal metabolizma ve atılım sorunları:** Genetik polimorfizme bağlı metabolik sorunlar ve hemolidaliz hastalarında olduğu gibi vücuttan fazla atılım sorunları da vitamin eksikliğinin diğer önemli nedenleri arasında yer alırlar.

Vitamin türüne göre değişmek üzere, uzun veya kısa bir süre eksik vitamin alınması halinde, önce **klinik belirti vermeyen (subklinik) metabolizma bozuklukları ve diğer tür bozukluklar** gelişir. Kronik hastalıklarla vitaminlerin ilişkisine değinen ve 1996-2002 yılları arasında literature yansımış olan araştırmaları değerlendiren kapsamlı bir derlemede bilhassa kanser, osteoporoz ve koroner kalp hastalığı ile vitamin eksiklikleri arasındaki ilişkiye vurgu yapılmıştır (Fairfield, 2002). Subklinik vitamin eksikliği durumları; belirgin vitamin eksikliği sendromlarına (diğer bir deyimle avitaminozlara) oranla daha sık ortaya çıkarlar. Eksiklik, **avitaminoz** derecesine gelmişse bu durumun düzeltilmesi için eksik olan vitamin veya vitaminlerin terapötik dozda verilmesi gerekir. **Günlük terapötik doz, kural olarak, günlük DRA miktarının iki katı** kadardır; bazen daha fazla olabilir.

Günlük diyette genel olarak gereksinime yeten miktarda vitamin bulunmasına karşın eksikliğe yol açan **göreli vitamin eksikliği** durumları içinde en sık görülenler gebelik, laktasyon ve bebeklik halleridir. **Gebelere ve emziren annelere** ilaç şeklinde günde 400 ünite D vitamin, 0.8 mg folik asid ve ayrıca 30 mg elementel demir verilmesi tavsiye edilir. **Normal bebeklere**, anne sütü ile besleniyorlarsa günde 400 ünite D vitamini, anne yeterli derecede C vitamini alamıyorsa 25 mg askorbik asid ve dört veya altıncı aydan itibaren 1-2 mg/kg/gün demir verilir. Anne sütündeki demirin biyoyararlanımı yüksek olduğundan anne sütündeki demir azlığının bebeğe ilave demir verilmesini gerektirmediğini ileri sürenler de vardır. Vitamin ile pekiştirilmemiş mamalarla beslenen bebeklere, günde 400-800 ünite D vitamini, 35 mg askorbik asid (fazla protein alanlarda 50 mg), 10-15 mg demir, 2000 ünite A vitamini (altı aylıktan küçük olanlara 500 ünite) verilmesi gerekir. Kronik ishal ve iştahsızlığı olan, yeterince gelişme göstermeyen bebeklere günlük vitamin rasyonuna eşit miktarda B vitaminlerinin **eklenti (suplemantasyon)** olarak verilmesi tavsiye edilir.

Vitamin zehirlenmesi

Vitaminlerin, besin öğesi olmaları nedeniyle, yüksek miktarda alındıklarında bile zehirli olmadıkları sanılır. Bu görüş bazı vitaminler için geçerli olabilir. Diğer bazıları ise yüksek dozda alındıkları takdirde, toksik etkilere neden olurlar. En ciddi zehirlenme halleri, yağda çözünen vitaminler olan A ve D vitamini tedavisi sırasında ortaya çıkabilir. A veya D hipervitaminozu diye de adlandırılan bu durumlara adı geçen vitaminlerle ilgili bölümde değinilmiştir.

Yüksek dozda i.v. yoldan verilen tiamin anafilaktik şoka benzeyen bir durum oluşturabilir. Yüksek dozda niasin vazodilatör etkisi nedeniyle yüzde kızarma, sıcak basması, ciltte iğnelenme gibi farmakodinamik belirtiler meydana getirebilir. Niasin ve K vitaminleri hepatotoksik etki yapabilirler. Folik asid fazla dozda alındığında, pernisyöz anemili hastalarda tanıya yardım eden hematolojik belirtileri düzelterek hastalığı gizleyebilir, bunun sonucu nörolojik belirtilerin farkına varılmadan gelişmesine ve varsa, daha da kötüleşmesine neden olabilir.

Vitamin kötüye kullanımı ve mültivitamin preparatlarının durumu

Vitaminlerin en fazla kötüye kullanılan ilaç grubu olduğu söylenebilir. Kötüye kullanılan ilaçların çoğu için geçerli olan genel nedenlerin yanında, bazı özel nedenler de vitaminlerin gereksiz yere geniş ölçüde kullanılmalarına

yol açar. Bazı kişiler ve hatta hekimler vitaminleri tonik olarak kabul ederler. Belirli bir hastalık veya sendrom türüne uymayan ya da nörotik tipte şikayetleri bulunan hastalarda, bazı hekimler bunları vitamin eksikliğine bağlayarak veya bunlara karşı ilaç vermiş olmak için vitamin müstahzarlarını reçetelerler; bu yaklaşım, doğru değildir.

Askorbik asidin en sık görülen bir hastalık türü olan nezle ve gribe karşı etkili olduğu ve sinir sisteminin metabolizmasında önemli fizyolojik rolleri bulunan tiamin ile B_{12} vitamininin romatizmal ve nöropatik ağrılara iyi geldiği şeklindeki yanlış iddialar da vitamin kötüye kullanımına yol açarlar. Bu yanlış inanışın somut bir kanıtı olan "analjezik ilaç (örneğin dipiron) + yüksek dozda B vitaminleri" içeren müstahzar çeşitleri Türkiyede bir zamanlar pazarlanmış ve yoğun olarak reçetelenmiştir; daha sonra bu kombinasyonlar yasaklanmıştır.

Gerçekte vitamin eksikliğine bağlı olmayan çeşitli hastalıkların tedavisinde, yüksek dozda vitamin kullanılması diye tanımlanan **megavitamin tedavisi** geçmişte pek çok hastalık türüne karşı denenmiş ve yararsız bulunmuştur.

Öte yandan çok sayıda vitamini günlük DRA'yı geçmeyen miktarlarda içeren klasik multivitamin preparatlarının zararlı olmaması, bazı kimselerde yararlı olabilmesi ve fiyatının görece düşük olması nedeniyle kullanılmasına bazı kaynaklar hoşgörüyle bakar. Bu preparatların kimlerde kullanılacağına karar verirken en akılcı yaklaşımın kan düzeyi ölçümü olduğu akla gelir; ancak bunun bedeli yıllık ilaç masrafına yaklaştığı için verimli bir yaklaşım sayılmaz. Bu preparatların: (i) gebeler ve gebe olma potansiyeli olanlar, (ii) kronik alkol (günde bir, özellikle iki "içki birimi" veya daha fazla) alanlar (1 içki birimi 13 g [veya yaklaşık 16 ml] saf etil alkole eşdeğer içki hacmidir, bkz. 61. Konu), (iii) yaşlılar gibi en azından B_{12} ve D vitamini eksikliğinin sık görüldüğü kişiler, (iv) yeterli sebze ve meyve almayanlar ya da alma olanağı bulunmayanlar ve (v) vejeteryanlar gibi dengesiz beslenenlerde (özellikle B_{12} eksikliğine açıktırlar) kullanılması tavsiye edilmektedir (Willett ve Stampfer, 2002).

Multivitamin preparatları genellikle bir çok esansiyel minerali de içerirler. Ancak içlerindeki kalsiyum, demir ve magnezyum miktarı gerekenden çok daha azdır. Düzenli mineral süplementi alınmasının gereğini ve yararını destekleyen çalışma sayısı premenopozal kadınlarda demir ve postmenopozal kadınlarda kalsiyum suplementi alınması dışında pek yoktur.

Vitaminlerin sınıflandırılması

Vitaminler **yağda çözünenler ve suda çözünenler** olmak üzeri iki ana gruba ayrılırlar. Bu çözünme özelliği vitaminlerin farmakokinetik özelliklerini ve kullanılışları ile ilgili bazı niteliklerini belirlediği için, buna dayanan bir sınıflandırmanın pratik önemi de vardır. Besinlerde bulunan bazı maddelerin (örneğin rutin ve hesperidin gibi biyoflavonoidler, kolin, inozitol, metionin, p-aminobenzoik asid, tioktik asid veya diğer adıyla lipoik asidin) deney hayvanlarında eksik alınmalarına bağlı patolojik durumlar tanımlanmış veya bu maddelerin bazı mikroorganizmaların gelişmesi için gerekli olduğu bulunmuştur. İnsanda eksiklik belirtileri oluşmayan veya belirgin olmayan bu tür maddeler tıbbi farmakoloji yönünden vitamin sayılmazlar.

Yağda çözünen vitaminler, A vitamini, D vitamini, K vitamini ve E vitaminidir. Bu vitaminlerin, besinler içinde veya vücutta, yapıca birbirine benzeyen ve genellikle, benzer etkinlik gösteren değişik vitamerleri vardır.

Suda çözünen vitaminler askorbik asid (C vitamini) ile tiamin (B_1 vitamini), riboflavin (B_2 vitamini), niasin (B_3 vitamini), piridoksin (B_6 vitamini), biotin, kobalaminler (B_{12} vitamini), folik asid ve pantotenik asiddir. Bu vitaminlerden askorbik asid dışında kalanlar **B kompleksi vitaminleri** başlığı altında toplanabilirler.

Vitaminlerin alfabetik harflere göre adlandırılmalarının tarihsel değeri vardır. İlk zamanlar, kronolojik bulunuş sıralarına göre böyle bir adlandırma yöntemine başvurulmuştur. Günümüzde vitaminlerin, diğer ilaçlar gibi genellikle kimyasal yapılarına dayanan genel adları ile anılmaları tercih edilmektedir.

91. Konu
YAĞDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

S. Oğuz KAYAALP ve Ahmet AKICI

1. A Vitamini ve Retinoidler • Genel Bilgi • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi ve Eksiklik Belirtileri • Dozun Belirlenmesi ve Günlük Rasyon • Kullanılışı • A Vitamini Zehirlenmesi • Sentetik Retinoidler • Tretinoin • İzotretinoin • Etretinat • Etretinit • Asitretin, Motretinid ve Üçüncü Kuşak Retinoidler • 2. D vitamini • 3. K Vitamini • Genel Bilgi • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi • K Vitamini Eksikliği • Günlük Gereksinim • Preparatları • Kullanılışı • Yan Tesirleri • 4. E Vitamini • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi, Farmakolojik Etkileri ve Eksiklik Halleri • Kullanılışı • Yan Tesirleri • Müstahzar Örnekleri •

1. A VİTAMİNİ VE RETİNOİDLER

Besinler içinde çeşitli vitamerler ve prekürsörler halinde bulunan A vitamini, birkaç aktif molekülün ortak adlandırması olarak kullanılır. Vitamerlerinden vücutta en yaygın olanı **retinol**dür (A_1 vitamini)'dir. Bu madde kimyaca, izopren birimlerinden oluşan doymamış bir alifatik zincirin ucunda β-iyonon (sikloheksenil) halkası içeren ve yağda çözünen bir primer alkoldür; kasaplık hayvanların ve deniz balıklarının etinde, özellikle karaciğerinde ve uzun zincirli yağ asidleri ile esterleşmiş şekilde "retinil esterleri" olarak bulunur.. En fazla bulunan esteri **retinol palmitat**'tır. Diğer bir vitamer, retinolun bir doymamış bağ daha fazla içeren şekli olan **3-dehidroretinol**dür (A_2 vitamini)'dir.

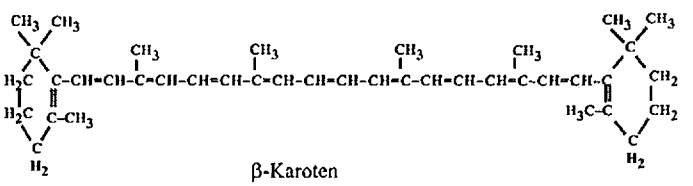
Retinol insan vücudunda ve diğer hayvansal organizmalarda kısmen aldehid şekli olan **retinal**'e oksidlenir; bu madde sadece retinada görme ile ilgili hücrelerde güçlü A vitamini etkinliği gösterir. Retinol ve retinal birbirine dönüşebilirler (interkonversiyon). Retinol; kısmen, diğer bir etkin metabolit olan **retinoik asid**'e oksidlenir. Retinoik asid, retinolun etkilerinin tümünü değil, **bir kısmını** yapar. Şöyle ki vitamin A eksikliğine bağlı görme ve üreme sistemi bozukluklarını bazı deney hayvanı türlerinde düzeltmez, fakat hücre proliferasyonunu stimüle etme ve epitel örtüsünü normal durumda idame ettirme bakımlarından çok güçlü bir etkinlik gösterir. Retinoik asid retinola ve retinale dönüşemez.

Vitamerlerin, yan zinciri esnek bir konfigürasyon gösterir. Yan zincirde çok sayıda bulunan, doymamış bağların etrafında meydana gelen konfigürasyon değişmeleri sonucu retinol ve türevlerinin birçok **cis-trans** (geometrik) izomerleri oluşur. Retinol ve retinoik asidin vücutta meydana gelen **başlıca aktif metabolitleri** 2 tanedir: **(i) hep trans (all-trans)-retinol** ve **hep trans-retinoik asid (t-RA)** ve **(ii) 9-cis retinol** ve **9-cis-retinoik asid.** Cis ve trans izomerler vücutta kolayca birbirlerine dönüşürler. İlaç olarak kullanılan **sentetik retinol hep trans izomeri**dir. Retinoik asidin her iki izomeri de ilaç olarak kullanılır; hep trans şeklinin adı **tretinoin**, 9-cis şeklinin adı **izotretinoin**dir. Ayrıca hücrelerde 3,4-dehidro-retinoik asid, 14-hidroksi-4, 14-retroretinol ve benzeri aktif metabolitler de meydana gelir.

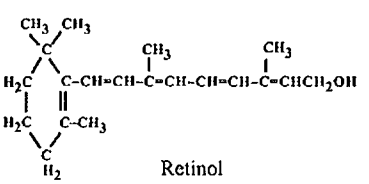
Besinlerde bulunuşu: Bitkisel besinler içinde A vitamininin öncülleri (prekürsörleri) olan **karotenoidler** (A provitaminleri) bulunur. Bunların başlıcaları α–, β–, γ– karotenlerdir. Karotenoidler içinde en etkini ve en fazla bulunanı, sarı renkli bir pigment olan **β-karoten**'dir. 40 karbon içeren ($C_{40}H_{56}$) bu maddenin A vitamini öncülü olma özelliği yanında biyolojik yönden önemli diğer iki özelliği **lipid antioksidanı** olması ve **serbest oksijen radikallerini nötralize edebilmesi**dir. β-karoten molekülü vücutta oksidatif kopma reaksiyonu sonucu **iki molekül retinale dönüşür.** Retinol ve retinal hücrelerde birbirine dönüşebildiklerinden birbiri ile denge halinde bulunurlar. Bu iki maddeden birinin diğerine dönüşümü **retinen redüktaz** enzimi ve NAD-NADH sistemi tarafından katalize edilir. Tatlı su balıklarının dokularında 3-dehidoretinol (A_2 vitamini vardır). Adı geçen doğal vitamerler retinoik asid dahil, bazı hayvansal besinler içinde bulunurlar.

Besinler içinde bulunan diğer karotenoid pigmentler olan α-karoten, γ-karoten ve kriptoksantin'in, A vitamini öncülü olarak değerleri β-karoteninkinden daha düşüktür.

A vitamini bitkilerde karotenoidler, hayvansal besinlerde ise daha çok, retinol esteri halinde bulunur. Retinol ve diğer **A vitamini vitamerlerini içeren hayvansal besinler** et, et yağı, balık eti, karaciğer, süt, tereyağı ve diğer süt ürünleri ve yumurtadır. **A vitamini öncülü karotenoidleri içeren bitkisel besinler** arasında sarı veya kırmızı



β-Karoten



Retinol

renkli bazı sebze ve meyveler (havuç, domates, patates, elma, kayısı, şeftali, balkabağı ve "kantalup" [cantaloupe] diye anılan bazı kavun türleri) ve bazı yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak ve pancar yaprağı gibi) bulunur. A vitamini ısıya dayanıksızdır, yukarıda sayılan çeşitli besinlerin kaynatılması veya kızartılması ile A vitamini inaktive edilir. Bitkisel yağlarda ve onların hidrojenlenmesi suretiyle elde edilen margarinlerde A vitamini bulunmaz. Bu nedenle ülkemizde bazı margarinler A ve D vitamini katmak suretiyle zenginleştirilmişlerdir. Bazı ülkelerde bu vitaminler süte de katılırlar.

Kuzey Atlantik Okyanusunda avlanan *Gadus morhua* (morina) ve *Hippoglossus hippoglossus* (halibut) balıklarının karaciğerinden hazırlanan **"balık yağı"**, yüksek konsantrasyonda A ve D vitamini içerir. Bu balık yağının asıl adı, **"morina karaciğer yağı"** (cod liver oil)'dır. Tıbbi amaçla kullanılan diğer bir balık yağı, omega-3 poli-doymamış yağ asidlerinden zengin olan balık et yağından hazırlanan **balık yağı (fish oil)**'dır (bkz. s. 89.Konu). Bu iki balık yağı türünün kaynağından başka, bileşimi ve kullanılma amaçları da farklıdır.

Farmakokinetik özellikleri

Hayvansal besinler içinde bulunan **esterleşmiş retinol** (retinol palmitat gibi), barsakta esterin pankreas enzimleri tarafından hidrolizinden sonra tamamiyle absorbe edilir. Bitkisel besinler içinde bulunan karotenlerin ise yaklaşık 1/3'üne eşit bir miktarı absorbe edilir; molekülleri barsakta ortadan yarılarak kısmen iki molekül retinal'a dönüşür. Bunun için moleküler oksijene ve safra asidlerine gerek vardır. Barsakta ve diğer bazı hücrelerde retinalin büyük kısmı retinol'a indirgenir; az bir kısmı retinoik aside oksidlenir (Şekil 91.1). Besin içinde bulunan beta-karotenin kısmen absorbe edilmesi ve kısmen retinola dönüşmesi nedeniyle, vitamin olarak biyolojik yararlanımı; kimyasal olarak oluşturabileceği maksimum retinol miktarının ancak 1/6'sı kadardır. Diğer karotenlerde bu değer 1/12'ye düşer.

Retinol ince barsak epitel hücrelerinde kolaylaştırılmış difüzyon suretiyle absorbe edilir; bu olayda bir yağ asidi-bağlayan protein veya retinol-bağlayan protein rol oynar. **Karotenoidler** ise basit difüzyonla absorbe edilirler. Absorbe edilen karotenoidler ve A vitamini kanda kilomikronlar içinde karaciğere taşınır ve orada depolanır.

A vitamini ve diğer yağda-çözünen vitaminlerin barsaktan absorbe edilebilmesi için genelde yağların absorpsiyonunun normal olması gerekir. Steatore ve besindeki yağların absorpsiyonunun bozulduğu yağ malabsorpsiyonu durumlarında A vitaminlerinin absorpsiyonu azalır. Obezite tedavisi için orlistat kullanımında ya da laksatif ilaç olarak devamlı sıvı parafin alan hastalarda ve bu maddenin deneysel olarak verildiği deney hayvanlarında A vitamininin (ve yağda çözünen diğer vitaminlerin) absorpsiyonu azalır; bunun nedeni, sözü edilen vitaminlerin absorbe olmayan sıvı parafin içinde çözünerek barsak lumeninde tutulmalarıdır.

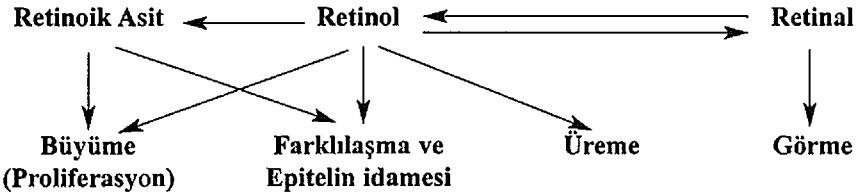
Karotenin yeterli derecede absorpsiyonu için diyette yağ bulunması gerekir; retinolun absorpsiyonu için ise protein gereklidir. Yağdan fakir diyetle beslenen kişilerde karoten absorpsiyonu azalır; besinsel yağlar karoten absorpsiyonunu artırırlar.

Retinol kanda, **retinol-bağlayan protein (RBP)** adlı özel bir bir proteine bağlı olarak karaciğer dışı dokulara taşınır (bu proteinin retinolla yaptığı komplekse holoretinol-bağlayan protein adı verilir); retinol ayrıca plazmadaki **lipoproteinlere** bağlı olarak bulunur. Karaciğerde önemli ölçüde depolanır. Siroz gibi karaciğerin yıkımı hallerinde, vücutta A vitamini rezervi azalır. Bu vitaminin karaciğerde tutulmasında ve oradan mobilizasyonunda çinko iyonu önemli rol oynar. Vücutta çinko iyonunun azalması karaciğer ve plazmanın A vitamini düzeyini azaltır. Retinolun normal plazma konsantrasyonu 30-70 μg/100 ml'dir. Retinol dokularda esterleşmiş şekilde bulunur. Kısmen retinoik aside oksidlenir. Retinoik asid, plazmada esas itibariyle albümine bağlı olarak taşınır.

A vitamini türevlerinin vücuttan eliminasyonu yavaştır. A vitamininden eksik diyete tabi tutulan insanlarda, eksiklik belirtilerinin ortaya çıkması genellikle bir yıldan önce olmaz.

Fizyolojik önemi ve eksiklik belirtileri

A vitamini insanda ve diğer memelilerde, birçok dokuların normal şekilde çalışabilmesi ve gelişebilmesi için gereklidir. Özellikle görme, üreme, büyüme, epitelin farklılaşmış şekilde kalması, ekzokrin bez salgısı ve mukus salgılanması gibi fizyolojik fonksiyonlarda önemli rol oynar. Retinol ve retinal birbirlerine dönüşmek suretiyle A vitamininin etkilerinin tümünü meydana getirirler. Fakat retinal bu dönüşüme uğramazsa, başlangıçta da belirtildiği gibi sadece retina hücrelerinde etki yapabilir. Retinoik asid bu maddelere dönüşemez ve A vitamini etkilerinin sadece bir kısmını (hücre proliferasyonunun ve farklılaşmanın desteklenmesi ve epitelin normal durumda sürdürülmesi gibi) meydana getirir; fakat dişi ve erkek cinsiyette üreme sistemi epiteli ile ilgili etkiler yapamaz ve görme pigmenti işlevi yapamaz. Retinoik asid ve onun fosforile türevi, dokularda glikoprotein sentezine katkıda bulunur. Bu yolla doku büyüme ve farklılaşmasına yardımcı olur.



Şekil 91.1. Retinol ve aktif türevleri, dönüşümü ve başlıca etkilere katkıları

Retinoid reseptörleri: Retinoik asidin ve retinol'un aktif metabolitlerinin hedef hücrelerdeki etkilerine aracılık eden iki retinoid reseptör tipi belirlenmiştir. Bunlar **steroid/tiroid hormon reseptörleri superfamilyasına** bağlı reseptörlerdir ve liganda bağımlı transkripsiyon faktörü olarak çalışırlar (bkz. 76. Konu). Hücrelerde daha çok nukleusta lokalize olurlar. İki tipten biri, t-RA'nın etkilerine aracılık eden **RAR reseptörleri** ve diğeri 9-cis retinoik asidin etkisine aracılık eden **RXR reseptörleri**dir. Aktif retinoik asid izomeri veya türevi molekülleri ile aktive edilen bu reseptörler hedef hücrelerde farklı genlerdeki transkripsiyonu kontrol ederler. Bu iki reseptör proteini arasındaki amino asid ardışım homolojisi oldukça düşüktür. Her bir tipinin α, β, ve γ alt-tipleri belirlenmiştir. Steroid reseptörlerinde olduğu gibi, aktive edilmiş retinoid reseptörleri hedef genlerin düzenleyici bölgesinde kendilerine özgü yanıt elemanlarını dimer şeklinde aktive ederler; homodimer şekilleri yanında heterodimer şekilleri (RAR-RXR) de etkilidir. Reseptörle ilgili bütün bu özellikler retinoik asidin niçin fazla sayıda ve çeşitte yani **pleiotropik etkisi**nin olduğunu açıklar.

Görme: Gözde ışığa duyarlı hücreler olan koni hücrelerde ("cones") ve özellikle çubuk hücrelerde ("rods"), retinol ve retinal bulunur. Görme ile ilgili aktif form, **retinal**dir ve bu iki form hücrede birbirine dönüşerek denge halinde bulunurlar. Vitamerlerin daha fazla miktarda yerleştikleri hücreler olan çubuk hücreler zayıf ışığa duyarlıdır ve karanlıkta görmeyi sağlarlar. Koni hücreler yüksek şiddetteki ışıkla uyarılırlar ve renk görmeden sorumludurlar. Adıgeçen hücrelerde **"foton yani ışık reseptörü"** molekülü, **rodopsin** adlı proteindir. Rodopsin, retinal'in opsin adlı apoprotein ile yaptığı bir komplekstir. Retinal, fonksiyonel bakımdan rodopsin'in kromofor grubunu teşkil eder. Retinalin rodopsin molekülü içindeki aktif izomeri **11-cis-retinal**'dir. Rodopsin peptid zinciri, hücre membranı içinden yedi kez geçerek onu dolanır. Bu duruma göre rodopsin'in yapısı muskarinik ve adrenerjik reseptörlerinkine benzer (bkz. 70.Konu). Retina üzerine ışık düşmesi; rodopsinin, bir dizi aktif formlarına dönüşmesine neden olur ve sonuçta 11-cis-retinal, hep-trans izomeri haline geçer ve opsin molekülünden ayrılır. **Rodopsin** siklusu şematik olarak Şekil 91.2'de gösterilmiştir.

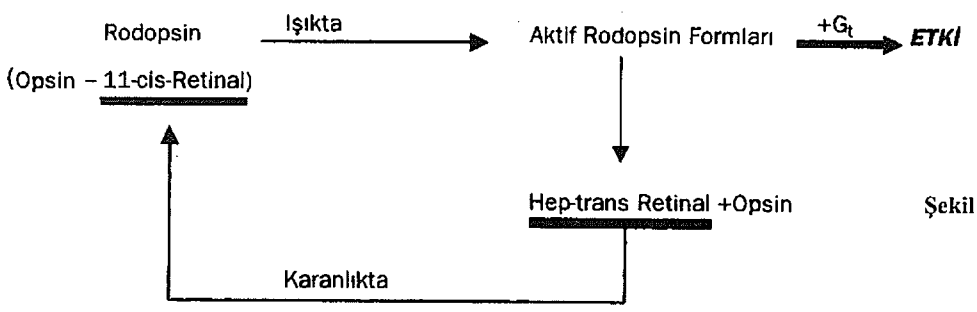
Aktive edilen rodopsin, hücre membranında özel bir G protein olan Gt (transdusin) ile birleşir ve membranal bir enzim olan **siklik GMP'ye özgül-fosfodiesterazı** aktive eder. Bu olay sitoplazmada sGMP (guanozin 3',5'-monofosfat) düzeyini düşürür. Sonuçta sitoplazma membranındaki sGMP ile açılıp-kapatılan Na^+ kanalları kapatılır ve transmembranal potansiyel farkı artırılır. Retina hücrelerindeki bu potansiyel değişikliği; onlarla sinaps yapan optik sinir uçlarının stimülasyonuna neden olur ve böylece rodopsin siklusu beyne ışıkla ilgili sinyal gönderilmesini başlatır.

Normal kimselerde rodopsin'in ayrışma ve rejenerasyon (tekrar oluşma) hızı yüksektir. A vitamini eksikliğinde gözde retinal düzeyi düşer, retinal'in stabilizan etkisi azaldığı için opsin kısmen parçalanır; böylece rodopsin'in rejenerasyonu yavaşlar ve rodopsin düzeyi düşer. Uzun süren yetersizlik, çubuk hücrelerinin dış segmentlerinde kalıcı yıkılma yapar. Karanlıkta görmenin bozulması **(gece körlüğü, niktalopi)**, A vitamini eksikliğinde ilk ortaya çıkan belirtilerden birini oluşturur. Retinada görme ile ilgili diğer hücrelerin normal bir şekilde çalışması için de A vitamini gereklidir.

Epitel hücrelerinin normal durumlarının sürdürülmesi: Epitel dokusunun normal durumda kalmasında A vitaminin önemli katkısı vardır. Bu hücreler üzerindeki **koruyucu etki**nin mekanizması kesinlikle bilinmemektedir; hücre ve subselüler partiküllerin membranlarının normal yapılarının korunması, fibronektin'in ve epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin sentezinin artırılması, kollajenaz ve bazı keratin türlerinin sentezinin azaltılması gibi olaylarla ile ilgili olabilir.

A vitamininin eksikliğine en duyarlı hücreler, **göz yaşı bezlerinin** ve **korneanın** epitel hücreleridir. Bu vitaminin eksikliğinde adı geçen hücreler kururlar ve keratinize olurlar. Sonuçta kseroftalmi (göz kuruluğu) ve daha ileri dönemde korneanın yumuşaması (**keratomalasi**) nedeniyle delinme olur. Kurumuş epitel hücreleri infeksiyona elverişli durumda oldukları için keratit gelişir. Bu sayılan durumlar körlükle sonuçlanabilir.

A vitamini mukus salgılanması için de gereklidir. Eksikliğinde **mukozalar**da (örneğin solunum yolları mukozasında) hiperkeratoz ve metaplazi gelişebilir. Bu durum mukozalarda infeksiyon oluşmasına neden olabilir. İnce barsak mukozasında goblet hücreleri azalır, epitel bozulur; pankreasın kanal epitelinde metaplazi gelişir. Bu nedenlere bağlı olarak diyare meydana gelebilir. Üriner kanal epitelinde dökülme artar ve idrarda artmış sayıdaki epitel hücreleri taş için odak oluşturabilir. **Cild**in epidermis tabakasında keratinizasyon artar. Ter bezleri epiteli atrofiye uğrar ve keratinize olur; cilt kurur. Kıl folikülleri ve onunla ilişkili yağ bezleri bozulur; kılların etrafında papüler döküntüler ve foliküler hiperkeratoz gelişir.



Şekil 91.2. Rodopsin siklusu.

Büyüme ve farklılaşma: Bağ dokusunun temel maddesini oluşturan mukopolisakkaridlerin metabolizmasının normal bir şekilde sürdürülmesi için A vitamininin gerektiği deney hayvanlarında gösterilmiştir. Bu vitaminin eksikliğinde, kemik ve daha sonra yumuşak dokuların gelişmesi durur. Bu arada SSS'yi saran kemiklerin gelişmesi durur; beyin ve omuriliğin gelişmesi pek etkilenmediği için gelişen bu yapılar baskı altında kalırlar. Öte yandan A vitamini eksikliği tad tomurcuklarının keratinizasyonu kaynaklı olduğu düşünülen iştah kaybıyla da büyüme üzerine olumsuz etkiler gösterebilir.

A vitamini vitamerlerinin insanda bazı kanserlerde **antineoplastik terapötik etkinlik** gösterdiği ileri sürülmektedir. Örneğin tretinoin akut myeloid löseminin promyelositik tipinde tedavi amaçlı kullanılmaktadır (bkz. 36. Konu). Bu vitamerlerin, deney hayvanlarında epitel hücreleri yanında diğer hücrelerin de normal büyümesinde ve farklılaşmasında rol oynadıkları ve kimyasal etkenlere, radyasyona veya viruslara bağlı olarak deneysel kanser oluşmasını önledikleri (profilaktik etkinlik) gösterilmiştir. Sentetik bir A vitamini türevi (retinoid) olan etretinat'ın altı aylık tedaviden sonra, sigara tiryakilerinde bronşiyal metaplaziyi geçirdiği saptanmıştır.

Anti-oksidan etkisi: β-karoten vücutta A vitamini prekürsörü olması yanında hücre düzeyinde anti-oksidan etkinlik de gösterir; lipidlerin peroksidasyonunu engeller. Yağda çözünür olması nedeniyle bu etkisini sitoplazmadan ziyade **lipid fazı antitoksidanı** olarak hücrenin ve subselüler yapıların membranında gösterir. Toksik oksijen radikallerinden singlet oksijeni (bkz. 53. Konu) inaktif O_2'ye indirger. β-karoten'in antioksidan etkisi, bitkisel besinlerde bulunan ve retinol ya da retinoik aside dönüşmeyen **kantaksantin** gibi karotenoid maddelerde de bulunur. Dokuda serbest oksijen radikallerinin oluşması ile kanser gelişmesi arasında deneysel olarak hayvanlarda saptanan ilişki nedeniyle, **beta-karoten süplemantasyonunun** kansere karşı koruyucu etkisi olup olmadığı geniş ölçekteki epidemiyolojik incelemelerde araştırılmış ve koruma sağlamadığı bulunmuştur. Ateroskleroz gelişmesinde damar çeperindeki hücrelerde düşük dansiteli lipoprotein (DDL) oksidlenmesinin artmasının rol oynadığı bilindiğinden, beta-karoten suplemantasyonunun, DDL'yi oksidasyona karşı koruma ve aterosklerotik olayları önleme bakımından etkinliği de araştırılmıştır; fakat bu bağlamda da belirgin bir koruyucu etki saptanmamıştır. Söz konusu süplemantasyonun yaşlılarda katarakta ve makula dejenerasyonuna karşı koruma potansiyeli tartışmalıdır.

Jenitoüriner sistem: A vitamini, dişi ve erkeklerde gonadların ve jenital kanalın epitel hücrelerinin normal durumda sürdürülmesi için gereklidir. Buna bağlı olarak üreme fonksiyonu A vitamini eksikliğinde bozulur. Spermatojenez azalır, testislerde dejenerasyon, gebe deney hayvanlarında aborsiyon, fetusların rezorpsiyonu ve yavrularda malformasyon görülür. İnsanlarda A vitamini eksikliğinde idrar yolu taşlarının oluşumu artar. Bunun epitelin bozulması ve dökülmesi ile ilişkisi olabilir.

İmmün sisteme etkisi: A vitamininin immün yeterliliğin (immünokompetensin) düzenlemesinde önemli rolü vardır. Eksikliğinde immün yanıtlar bozulur. İnfeksiyon eğilimi (özellikle solunum yolu infeksiyonu eğilimi) artar. A vitamini eksikliğinde bakterilerin solunum yolu epitel hücrelerine bağlanmalarının arttığı bulunmuştur. Kızamıkta morbidite ve mortaliteyi azaltıcı etkinliğine ileride değinilmiştir.

Dozun belirlenmesi ve günlük rasyon

Besinler ve müstahzarlar içindeki A vitaminlerinin miktarı, uluslararası ünite türünden belirlenir. Bir ünite A vitamini 0.3 μg retinol'a, 0.344 μg retinol asetat'a veya 0.6 μg -karotene eşdeğerdir. İnsanlarda -karotenin absorpsiyon oranının düşük olması ve sadece bir kısmının retinola dönüşmesi nedeniyle yukarıdaki eşdeğerlik sayısı abartılmış bir değerdir; daha önce belirtildiği gibi insan beslenmesi yönünden -karotenin retinol cinsinden eşdeğeri, uluslararası ünite hesabında kullanılan ölçütle bulunan değerden daha düşüktür. Eskiden beri kullanılan ünitelendirme sisteminin, provitaminlerle ilgili bu yanıltıcı özelliği nedeniyle dozun belirlenmesinde birim ölçüsü olarak retinol eşdeğeri, kullanılmaktadır. Bir **retinol eşdeğeri**, 1 μg retinol'a, 6 μg -karotene ve 12 μg diğer karotenlere eşittir. Başka bir deyişle bir retinol eşdeğeri; 3.3 ünite retinol'a veya 10 ünite -karotene eşittir. Bu yeni değerlendirme sisteminde, karotenlerin retinol cinsinden eşdeğerlikleri insan beslenmesi yönünden gerçeğe daha uygun bir şekilde ifade edilmiş olmaktadır.

Erişkinlerde ortalama günlük A vitamini rasyonu, uluslararası ünite ölçüsüyle 3350 ünitedir. Retinol eşdeğeri ölçüsü ile ise 1000 μg retinol eşdeğeri (RE) ve Türkiye'de 900 μg RE'dir. Dengeli bir diyet içinde alınan günlük A vitamininin, ağırlık üzerinden yaklaşık **1/3'ü retinol** ve **2/3'ü β-karoten şeklinde**dir. O halde ortalama A vitamini rasyonuna eşit miktarda vitamin içeren günlük diyet içinde, yaklaşık 750 μg retinol ve 250 μg retinol eşdeğeri β-karoten bulunur. Şurası vurgulanmalıdır ki yukarıda yazılı günlük rasyon ortalama bir değerdir; çeşitli ülkelerde, erişkinler için olan rasyon 600 ve 1500 μg RE arasında değişir. Son yıllarda günlük "diyette referans alım-RDA" miktarı 1500 μg (5000 IU) olarak daha yaygın kabul görmektedir.

Kullanılışı

A vitamini mutad olarak, retinol içeren kapsül, draje ve damla şeklindeki müstahzarlar halinde ve balık yağı (morina ve halibut balıklarının karaciğerinden ekstraksiyonla elde edilen sıvı yağ) şeklinde tıpta kullanılır.

Gebelik ve laktasyon hallerinde ve bebeklerde, besinle alınana ilave olarak, günlük rasyona eşit miktarda A vitaminin ilaç şeklinde verilmesi tavsiye edilir. Malabsorpsiyon ve malnütrisyon hallerinde koruyucu olarak, bütün olgularda çok daha yüksek dozda verilmesi gerekir. Ağır eksiklik hallerinde tedavi amacıyla kullanılması dışında, günlük dozun 25.000 ünitenin üzerine çıkarılmaması tavsiye edilir. Malabsorpsiyon hallerinde retinolun injeksiyonluk preparatlarını intramüsküler yoldan kullanmak gerekir.

Kseroftalmi ve keratomalasi: İleri derecede A vitamini eksikliğine eşlik eden ciddi durumlardır. Dünya gene-

linde her yıl yaklaşık yarım milyon çocuk yetersiz A vitamini alımı sonucu kseroftalmiye bağlı körlük sorunu ile karşılaşmaktadır. Tedavi için erişkinlerde ve 8 yaşından yukarı çocuklarda, önce üç gün süre ile günde 100.000 ünite dozunda oral A vitamini verilir. Daha sonra iki hafta günde 50.000 ünite dozunda ve bunu takiben iki ay günde 5.000-10.000 ünite dozunda uygulanır. İnjeksiyonluk müstahzarları elde varsa erişkinlere i.m. yoldan ilk üç gün 50.000-100.000 ünite dozunda ve daha sonra iki hafta süre ile günde 50.000 ünite dozunda uygulanır. Tek başına A vitamini içeren injeksiyonluk müstahzar halen Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Bir ile 8 yaş arasındaki küçük çocuklarda ve bebeklerde, erişkin dozunun 1/10-1/5'ine eşit günlük miktarlarda aynı süre ile kullanılır.

Niktalopi: Bundan önceki durumda belirtilene benzer şekilde, fakat daha ufak dozda A vitamini verilmek suretiyle tedavi edilir.

Diğer patolojik durumlar: Mukozaların infeksiyon halleri (nezle, grip ve bronşit gibi), hipertiroidizm, böbrek taşları, dermatit, akne vulgaris, cilt yaraları, yanık ve güneş yanığı gibi durumlarda sistemik veya lokal A vitamini uygulanmasının terapötik değeri olduğu iddia edilmişse de bunun doğru olmadığına genellikle inanılmaktadır.

Kızamık, çocuklarda A vitamini utilizasyonunu artırır ve serum düzeyini düşürür. Kızamıkta ve hatta diğer infeksiyonlarda A vitamini eksikliği hastalığın insidensini, ağırlığını ve mortaliteyi artırır. A vitamini kızamıkta bu olumlu etkilerini mukozal bütünlüğü sağlayarak kızamığın komplikasyonlarını önlemek ve T hücre fonksiyonlarını kuvvetlendirmek suretiyle sağlamaktadır. Ciddi komplikasyonların önlenmesi amacıyla riskli çocukların (örneğin, 6 ay- 2 yaş aralığındakiler, endemik alanda yaşa-yanlar, HIV infeksiyonlu bebekler) tedavisinde A vitamini bilhassa önerilmektedir. Kızamık olgularında iki gün peş peşe ağızdan 200.000 Ü dozunda A vitamini verilmesinin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir; 12 ayın altındaki bebeklerde doz 100.000 Ü'dür. Hastalık göz belirtileri yapacak kadar ağır değilse tek doz verilmesi yeterli olabilir. A vitamininin koruyucu etkisi **2 yaşın altındaki grupta özellikle belirgin bulunmuştur.** Uygulamanın hemen (tanı konur konmaz) yapılması tavsiye edilmektedir. 1-4 hafta sonra bir kez daha verilir. Sözü edilen uygulamanın kızamıkta mortalite yanında, morbiditeyi (komplikasyonları) de azalttığı bulunmuştur. Olumlu sonuçları dikkate alarak Dünya Sağlık Örgütü, A vitamini eksikliği olduğu bilinen bölgelerde ve kızamıkta ölüm hızının %1 veya daha fazla olduğu ülkelerde kızamık tanısı konulan bütün çocuklarda **ilave A vitamini verilmesini** tavsiye etmiştir. Güney Afrikada pnömoni, diyare ve krup komplikasyonu gösteren kızamıklı 189 çocuk üzerinde, yukarıda belirtildiği gibi toplam 400.000 Ü A vitamini veya plasebo verilerek çift-kör tekniği ile yapılan bir deneme (Hussey ve diğ., 1990), sözü edilen olumlu sonuçları pekiştirmiştir. Şöyle ki: (i) A vitamini alan grupta, pnömoni ve diyarenin iyileşmesi çok daha çabuk olmuş ve bunlarda daha az krup gelişmiştir, (ii) Ölen 12 çocuktan 10'u plasebo alan gruptan ve 2'si ise A vitamini alan gruptandır, (iii) Vitamin alanların hastanede kalma süreleri daha kısa olmuş ve bu süre içinde ölüm ve majör komplikasyon riski yarı yarıya azalmıştır.

A vitamini zehirlenmesi

İlaç şeklinde yüksek dozda A vitamini alındığında akut ve kronik zehirlenme tablosu ortaya çıkabilir. Zehirlenme retinol şeklinde A vitamini alındığında olur; karotenlerle olmaz. Karotenlerin fazlası ciltte toplanır ve sarı renk oluşturur (özellikle el ayalarında). Besinler içindeki A vitaminlerinin fazla miktarda alınması, bazı durumlar hariç, zehirlenme yapmaz.

Bebeklerde bir kerede 75.000-300.000 Ü, erişkinlerde 2.000.000 Ü vitamin verilmesi, birkaç saat içinde ortaya çıkan **akut zehirlenme** belirtilerine neden olabilir. Bebeklerde kafa-içi basınç artar; fontaneller şişer, hiperiritabilite, kusma ve iştahsızlık gelişir. Erişkinlerde bulantı, kusma, başdönmesi, başağrısı, uyuşukluk ve ciltte eritemler oluşur. Daha sonra eritemli cilt bölgelerinde deskuvamasyon ortaya çıkar; cildin pürüzsüzlüğü kaybolur. Ayrıca, kanda kalsiyum ve alkalin fosfataz yükselir ve sedimentasyon hızı artar.

Günlük rasyonun 2-3 katı (2000-3000 μg retinol eşdeğeri veya yaklaşık 6.700-10.000 Ü) gibi fazla yüksek olmayan dozda retinolu devamlı olarak kullanan bebeklerde birkaç ayda, erişkinlerde ise birkaç yılda **kronik zehirlenme** (hipervitaminoz) belirtileri ortaya çıkabilir. Bebeklerde kafa-içi basınç artar, fontaneller şişer ve kafa kemikleri arasındaki sütürler açılır. Letarji (uykululuk) görülür. Bu kronik zehirlenme belirtileri beyin tümörü izlenimi verebilir **(beyin psödotümörü).** Uzun kemiklerde periost kalınlaşır ve şişer; kemik ve eklem ağrıları olabilir. Bazen epifizler kapanır ve büyüme durur. Göz içinde kanama, optik atrofi ve körlük meydana gelebilir.

Erişkinlerde, kronik A vitamini zehirlenmesi, başağrısı, hiperirritabilite, halsizlik, psişik bozukluklar (özellikle depresyon veya şizofreniyi taklit eder), cilt bozuklukları, saç dökülmesi, kemik ve eklem ağrıları, hepatosplenomegali (buna bağlı karın ağrısı ve karaciğer fonksiyon bozuklukları) ve cilt ve mukozaların kuruması gibi belirtilerle kendini gösterir. Kemiklerin periostu kalınlaşır, diğer kısımlarında ise dekalsifikasyon oluşur. A vitamini uzunca bir süre yüksek dozda kullanıldığında hepatotoksik etkinliği belirginleşir. Ağır vakalarda kanama ve koma görülebilir. Ağır bulgular, ileri yaşlılarda ve kronik alkol kullanıcılarında çok daha erken dönemde görülebilir.

A vitamininin vücuttan eliminasyonu yavaş olduğu için akut ve kronik zehirlenme belirtileri, vitamin kesildikten sonra çabuk ortadan kalkmaz. Çocuklarda büyümenin durmasına ek olarak zeka geriliği gibi kalıcı bozukluklar oluştuğu da saptanmıştır.

Retinol (A vitamini) ve retinoidlerin teratojenik etkisi: Retinol, retinil esterler ve sentetik retinoidler **teratojeniktirler.** Buna karşın öncül şeklinde alınan karotenoidlerin teratojenik olmadığı gebe deney hayvanlarında gösterilmiştir. Öte yandan fötusun normal gelişmesi için gebelere günde 18 yaş ve altındaki anne adayları için 750 μg/gün, 19 yaş ve üzerindekiler için ise 770 μg/gün A vitamini al-

ması tavsiye edilir ve bu fizyolojik dozdaki vitamin teratojenik etkinlik göstermez. Bu dozda A vitamini preparatı alan kadınların karaciğer, karaciğer ezmesi (pate) ve balık yağı gibi görece fazla A vitamini içeren besinleri almaması gerekir. A vitamini gebelerde teratojen olduğu için günlük alımının 2600 İÜ'yü geçmemesi tavsiye edilir. İzotretinoin, tretinoin, asitretin ve diğer sentetik retinoidler gibi dermatolojik ve diğer indikasyonlarda farmakolojik dozlarda ağızdan kullanılan retinoidler terapötik doz düzeyinde de teratojenez riskini artırdıklarından **gebelikte kesinlikle kullanılmazlar;** gebe kalma olasılığı bulunanlarda ciddi önlemler alınarak kullanılabilirler. Üretken çağdaki kadınlarda gebelik bulunmadığını garantilemek için bu ilaçlarla ağızdan tedaviye başlarken, kısır olduğu bilinen kadınlarda bile, menstrüel siklusun 2. veya 3. günü başlanması gerekir. Tedavi altındaki kadınların kanı, transfüzyon için kullanılmamalıdır.

Gebe kadının izotretinoin alması sonucu fötusun bu ilaca maruz kalmasının, malformasyon riskini 25 kez artırdığı kestirilmiştir. İnsanlarda izotretinoin alanlarda yapılan gözlemler, retinoidlerin kraniofasiyal yapılarda (dış kulak ve iç kulak gibi), timus ve santral sinir sisteminde, kalpte (konotrunkal kalp defektleri gibi), timus ve santral sinir sisteminde malformasyon yaptığını göstermiştir (**"retinonik asid embriyopatisi"**). Bu bozuklukların, retinoidlerin sefalik nöral krista hücrelerinin ve onlardan türeyen hücrelerin gelişmesini bozmasına ve belki de etkinin adı geçen hücrelerde Hoxb-1 "homeobox" geninin transkripsiyonunun bozulmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Bu gen embriyoda aksiyal kalıplamayı ("patterning") düzenler.

SENTETİK RETİNOİDLER

Retinolun sentetik türevlerine retinoidler adı verilir. Son otuz yıl içinde yaklaşık 1500 retinoid sentez edilerek incelenmiştir. Bunlardan halen ilaç olarak kullanılanlar tretinoin (hep-trans-retinoik asid), izotretinoin (13-cis-retinoik asid) (Roaccutane®; Zoretanin®), etretinat (Tigason®), ve etretinat'ın aktif şekli olan asitretindir (Neotigason®).

Retinoidlerin farmakolojik yönden önemli özellikleri **güçlü, fakat terapötik indeksleri düşük olan ve dikkatli bir şekilde dozlam yapılması gereken ilaçlar olmalarıdır.** Tretinoin ve izotretinoin ilk bulunan (birinci kuşak) retinoidlerdir; yapıca retinoik asidin geometrik izomerlerdir, non-aromatik bileşiklerdir. Etretinat, asitretin ve motretinid, iyonon halkası yerine aromatik halka içeren (mono-aromatik) ikinci kuşak retinoidlerdir. Son yıllarda, alifatik zincire de aromatik halka sokularak yapılan (poli-aromatik) üçüncü kuşak retinoidlerin (arotinoid etil esteri gibi) geliştirilmesine çalışılmaktadır. Retinoidlerin, deney hayvanlarında karsinojenlerin etkisini önleyebilmeleri ve böylece **anti-tümöral etki** potansiyeli göstermeleri bu ilaçların geliştirilmesini teşvik etmiştir. Anti-tümöral etkinlikleri hücre diferansiyasyonunu artırmalarına, immünartırıcı (immune-enhancer) etkilerine ve dokuda karsinojenik serbest radikalleri "söndürebilmeleri"ne (quenching) bağlı olabilir.

Retinoidlerin en önemli kullanılış yerleri ergenlik döneminde sık görülen bir hastalık olan **akne vulgaris** ve özellikle, onun diğer tür ilaçlara iyi yanıt vermeyen şekilleridir. Akne vulgaris, esas olarak kıl foliküllerinin derin kısmında, kıl oluşturan epitel hücrelerinin keratinizasyonuna bağlı bir hastalıktır. Bu hastalığa özgü cilt lezyonlarının oluşmasında, kıl dibine açılan yağ bezlerinde aşırı sebum üretimi ve bakteri florası (*Propionibacterium acnes* gibi) ikincil rol oynarlar. Hastalığın ortaya çıkışında hormonal dengenin değişmesi sonucu androjenlerin egemen duruma geçmesinin katkısı vardır. Lezyon önce mikro-komedon şeklinde kıl köklerindeki epitel hücrelerinde başlar ve sonrasında gözle görülen kapalı komedon içinde lezyon gelişme gösterirse papül ve/veya püstüller oluşur. Bakteri florası sebum içindeki trigliseridleri, tahriş edici serbest yağ asidlerine parçalayarak **kıl diplerinde inflamasyon** oluşmasına katkıda bulunur.

Retinoidler, akneden başka **aşırı keratinizasyonun (hiperkeratozisin) eşlik ettiği cilt hastalıklarının** tedavisinde de kullanılır. Bu hastalıklar psöriazis, lichen planus, ağır Darier hastalığı (keratosis follicularis), palmoplantar püstüllü psöriazis ve keratoderma, konjenital ağır ihtiyozis ve pityriasis rubra pilaris, ağızdaki lökoplakia ve psöriyatik artrittir. Sayılan indikasyonlarda, akneye göre daha yüksek dozda kullanılmaları gerekir. Bu nedenle bu indikasyonlarda, terapötik indeksi görece düşük olan izotretinoin yerine **etretinat** kullanılır.

İndikasyon alanlarına giren klinik durumların çoğunda, retinoidler maksimum etkinliklerini kural olarak **12 haftalık bir uygulamadan sonra** gösterirler, bu süre içinde yeterli derecede başarılı olmamışlarsa tedavinin uzatılması genellikle, daha iyi bir sonuç vermez. Aslında terapötik etkinliğin geç ortaya çıkması ve bu etkinliği değerlendirmek için yeterli süre beklenmesi bütün akne ilaçları için söz konusudur. Retinoidlerin kesilmesi yavaş da olsa nükse neden olduğundan, 12 haftalık uygulamadan sonra doz azaltılarak **idame tedavisine** geçilmesi tavsiye edilir. Retinoidler **teratojenik ilaçlar** olduklarından, bunları kullanan ve sosyal durumu nedeniyle gebe kalma olasılığı bulunan kadınların tedaviye başlamadan bir ay önceden itibaren mutlaka **kontraseptif önlemleri** alması, bunu tedavi süresince sürdürmesi ve ilaç kesildikten sonra **uzun bir süre daha devam etmesi** (izotretinoin için 8 hafta, etretinat için 3-6 ay ve asitretin için 2 ay) gerekir.

Tretinoin (hep trans-retinoik asid): Ağız yolundan alındığında kısmen absorbe edilir. Karaciğerde çabuk metabolize edilir ve kısmen izotretinoin'e dönüşür. Cilde uygunlandığında yaklaşık %5 oranında sistemik dolaşıma geçer. Akne tedavisi için lokal uygulanır. Akut promyelostik lösemi tedavisinde ağızdan kullanılır.

Akne vulgaris'in tedavisinde tretinoin **krem, jel** veya **losyon şeklinde kullandır.** Terapötik etkinliği epidermis hücrelerinde, burada kıl diplerindeki kıl oluşturan hücrelerde, mitozu ve hücre turnoverini artırmasına ve keratinizasyonu azaltmasına bağlıdır. Sonuçta kıl folikülünün tıkanmasına ve iltihaba yol açan ikincil olaylar önlenilmiş olur. Ancak tedavinin ilk 6 haftası sırasında tretinoin sürüldüğü bölgede kızarma ve kavlama yapar ve akneyi artırabilir, sonra kızarma ve kavlama geçer ve akne lezyonlarının düzelmesi daha sonra ortaya çıkar. Tretinoin, aknenin

acne conglabata denilen derin ve fazla püstüllü ciddi şekillerinde etkili değildir. Tretinoin kreminin yüzde ve diğer yerlerde yaşlanmaya bağlı kırışıklıkları giderdiği ileri sürülmüşse de bu nokta tartışılmalıdır. Ancak **uzun süre güneş ışığına maruz kalmaya bağlı "cilt yaşlanması"nı** kısmen düzeltebilir.

Tretinoin tahriş edici bir maddedir; uygulandığı cilt bölgesinde yukarıda belirtildiği gibi, başlangıçta kızarmaya ve kavlamaya (deskuvamasyona) neden olur. Kuru cilt üzerine uygulanmalıdır. Uygulandığı alanın kolonya, tıraş losyonu, astrenjan kozmetikler, benzoeperoksid, güneş ve ültraviyole ışığı ve benzeri tahriş edici etkenlere maruz kalması önlenmeli ve yüz, günde üç kezden fazla yıkanmamalıdır. Tretinoin'in uzun süre lokal uygulanması, o yerde melanin sentezini azaltabilir ve esmerlerde cilt rengini biraz açabilir.

Akne tedavisinde tretinoin ile birlikte **antibakteriyel kemoterapi de yapılır.** Bunun için 2-3 ay günde 100 mg **doksisiklin** veya 100 mg **minosiklin** verilmesi tavsiye edilmiştir; ancak uzun süreli sistemik tetrasiklin tedavisinin sakıncaları nedeniyle akne tedavisinde lokal olarak kullanılmak üzere hazırlanan klindamisin (%1'lik losyonu) veya **eritromisin** (%2'lik losyonu veya pomadı ve %4'lük jeli) tercih edilir. Söz konusu antibiyotikler, lezyonlu bölgeye günde 2 kez uygulanır. Bir cilt antiseptiği olan **benzoylperoksid** içeren losyon veya kremler de kullanılabilir; ancak tretinoin ile eşzamanlı kullanılmamalıdır. Tretinoin tedavisi ile kıl foliküllerinin açık tutulması anılan kemoterapötik ilaçların lezyona nüfuzunu ve etkinliğini artırır.

Tretinoin'in % 0.025'lik jel, krem veya losyon (alkolik solüsyon) şeklindeki müstahzarları günde 1 kez geceleyin yüzde lezyonlu bölgeye sürülerek uygulanır. Göz, burun delikleri ve dudaklara değdirilmemesine dikkat edilmelidir. Fazla tahriş oluşturuyorsa uygulama iki günde bir yapılabilir. Uygulama **en az üç ay** devam etmelidir.

Deney hayvanlarında tretinoin'in, cildin ultraviyole ışınlarının karsinojenik etkisine duyarlığını artırdığı gösterilmiştir. Bu gözlem tretinoin uygulanan bölgenin ultraviyole ışınlarına maruz bırakılmamasının nedenlerinden birini oluşturur. Sentetik retinoidlerin **teratojenik etkisinin lokal uygulamada sorun oluşturup oluşturmadığı** tartışmalıdır. Ancak lokal uygulama sırasında üretken çağdaki kadınların etkin bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamaları tavsiye edilir. Ağızdan alan kadınların tedavi sırasında ve tedavi bittikten sonra en az 1 ay gebe kalmamaları gerekir.

Tretinoin, **akut myeloid löseminin promyelositik (M3) tipi**nin tedavisinde de hiç tedavi edilmemiş veya kemoterapiden sonra nükseden ya da kemoterapiye yanıt vermeyen olgularda ağızdan günde 45 mg/m^2 dozunda kullanılır (en fazla 90 gün).

İzotretinoin: Tretinoin'in 13-cis izomeridir. Yağ bezlerinde sebum üretimini inhibe eder. Bu etkisi nedeniyle, **tretinoin'e yanıt vermeyen kistik nodüler ve ağır püstüler akne (acne conglobata) olgularının tedavisi** için ağız yolundan veya lokal kullanılır. Ayrıca epidermiste keratinizasyonu, proliferasyonu ve farklılaşmayı inhibe eder; bu nedenle **hiperkeratotik cilt hastalıklarının** tedavisinde de kullanılır. Antiinflamatuvar etkisinin olduğu ve ayrıca hücre-aracılı sitotoksik reaksiyonları stimüle ettiği ileri sürülmüştür.

Ağızdan günde 1-3 mg/kg dozunda uygulanır. Akne olgularında tedavi süresi 4 aydır; hiperkeratotik cilt hastalıklarında daha uzun süre kullanmak gerekir. 1-2 mg/kg dozunda 3 ay süre ile uygulandığında oral lökoplakia'yı geçici biçimde düzeltir; bazı hastalarda 2-3 ay sonra nüks olur. **Yan tesirleri asitretininkilere benzer.** Seyrek de olsa **depresyon** ve intihar düşüncesi oluşturabilir. 13-Cis-retinoik asid ve etretinat çok yüksek teratojenite riski taşır. Gebelerde ve yakın bir zamanda gebe kalmak isteyen kadınlarda kullanılmamalıdır. Bu ilacı alacak kadınların bir ay önceden başlayarak tedavi sırasında ve tedaviden sonra 1 ay etkin bir kontrasepsiyon uygulamaları gerekir. Bu uyarılara karşın ABD'de 1989'a kadar bu ilaca bağlı en az 86 malformasyon olgusu saptanmıştır.

Lokal uygulama için, **% 0,05'lik jel** preparatı kullanılır. Yan tesirleri lokal uygulanan tretoininkine benzer.

Etretinat: β-iyonon halkası aromatik halkaya dönüştürülmüş retinoik asid türevlerinden asitretin'in etil esteridir. Bu ilaç bir **ön-ilaçtır** ve vücutta hidroliz edilip **asitretine dönüşerek etkinlik kazanır.** β-iyonon halkası aromatikleştirilmiş retinoidlere **"ikinci kuşak retinoidler"** adı da verilir. Etretinat yerine ilaç olarak **asitretin** kullanılır.

Asitretin: Etretinatın vücuttaki aktif şeklidir ve ilaç olarak onun yerini almıştır. **Terapötik indeksi**, izotretinoin ve tretinoininkinden daha yüksektir. Etretinata göre üstünlüğü eliminasyon yarılanma ömrünün çok kısa (ama gene de 50 saat kadar) olmasıdır. Ağızdan verilerek sistemik uygulanır.

Epidermis hücrelerinde proliferasyonu artırır ve keratinizasyonu inhibe eder. Ciltte selüler immün reaksiyonu baskıladığı (süprese ettiği) ileri sürülmüştür. **Psoriyazis,** ihtiyotik cilt hastalıkları, Darier hastalığı, ve benzeri hiperkeratotik cilt hastalıklarının tedavisi için kullanılır. Psöriazis, palmoplantar pustulosis, erozif lichen planus ve ağız mukozasındaki lökoplakia'ya karşı izotretinoin'den daha etkilidir. Psöriazis'te asitretin hiperkeratotik plakları inceltir, fakat onların giderilmesi için yeterli derecede etkili değildir; bu nedenle stabil plakların eşlik ettiği yaygın psöriaziste PUVA (psoralenler+ultraviyole A ile ışınlama) tedavisinde yardımcı olarak kullanılır. Ayrıca ellerin ve ayakların püstüler psöriazis'inde lokal steroid tedavisinin alternatifi olarak tek başına kullanılabilir. Kistik aknede, rozasea'da ve gram-negatif folikülitte asitretinin etkinliği izotretinoininkine göre daha düşüktür. Diğer indikasyonlarda bu iki ilacın terapötik etkinlikleri pek farklı değildir; ancak terapötik indeksi daha yüksek olan **asitretin, izotretinoin'e tercih edilir.**

Asitretin kesildikten 1 yıl sonra bile vücutta çok az da olsa kalır. Bu ilacı alan kadınların, ilacı kestikten sonra devam eden teratojenik etki nedeniyle **2 yıl gebe kalmamaları,** gebe kalma olasılığı bulunanların, bunun için etkin bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamaları tavsiye edilir. Bu uygulamaya ilaca başlamadan 1 ay önce başlanır.

Diğer tedavilere yanıt vermeyen ağır ve yaygın psöriyazis, palmoplantar psöriyazis, ağır konjenital ihtiyozis gi-

bi ağır keratinizasyon bozukluklarının tedavisinde ağızdan günde 25-30 mg bir kezde verilir. 2-4 hafta süren uygulamadan sonra doz, gerekiyorsa 50 mg'a, hatta 75 mg'a çıkartılabilir. Bu düzeyde 6-8 hafta daha uygulanır. Darier hastalığında (keratozis follikularis)'te başlangıçta doz günde 10 mg'dır. Darier hastalığı ve ihtiyozda günde 50 mg'ı geçmemek üzere 6 aylık tedavi yapılır. Çocuk dozu günde 0.5 mg/kg'dır.

En sık görülen **yan tesirleri** keilitis ve saç ve kılların dökülmesidir. Bu yan tesirlerin ilki olguların yaklaşık % 70'inde görülür; ikincisi ise olguların % 30'unda görülür ve tedaviye başladıktan 3-8 hafta sonra ortaya çıkar. Cilt ve mukozaların epitelinde kuruluk, cildin incelmesi, dudak çatlaması, el ayası ve ayak tabanında deskuvamasyon, burun kanaması, peteşi, paronikia ve kusma seyrek görülen yan tesirleridir. Ligamentlerde kalsifikasyon yapabilir. Serum transaminaz, bilirubin, kolesterol, trigliserid düzeylerinde orta derecede yükselme yapabilir. Tedavi başlangıcında, tedavi sırasında ayda bir ve tedaviden sonra 3 ayda bir serum lipid ve transaminaz ölçümleri ile izleme yapılmalıdır. Tedavi sırasında tetrasiklinler ve lokal keratolitikler kullanılmamalıdır.

Adapalen: Retinoid-benzeri bir ilaçtır. Hafif ve orta derecedeki aknenin tedavisi için cilt üzerine lokal uygulanır. Cildi tahriş edici etkisi, lokal kullanılan diğer retinoidlerinkine göre daha azdır. %0.1'lik kremi veya jeli kullanılır.

2. D VİTAMİNİ

D vitamini, kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenleyen bir hormon olan paratiroid hormonu ile olan yakın ilişkisi ve bir hormon prekürsörü niteliği göstermesi nedeniyle 80. Konuda sunulmuştur.

3. K VİTAMİNİ

2-Metil-1, 4-naftakinon-grubu içeren ve poliizoprenoid bir zincirle substitüe edilmiş olan çeşitli naftakinon türevleri K vitamini etkinliği gösterirler. Bu vitamin en fazla sayıda vitamere sahip bir vitamin olarak kabul edilebilir.

K_1 vitamini (fitonadion veya diğer adıyla filokinon), yukarıdaki ana gruba bağlanmış olarak fitil grubu içerir. Bu vitamer yeşil bitkilerin yapraklarında sentez edilir; yeşil bitkilerde fotosentez olayında ve ona eşlik eden fosforilasyon süreçlerinde rol oynar. İlaç olarak tercih edilen K vitamini türüdür.

K_2 vitamini (menakinon), mikrobik kaynaklıdır; fermentasyon yapan mikroorganizmalar tarafından (yoğurtta olduğu gibi) ve insanda terminal ileum ve kolonda yerleşmiş olan barsak florası bakterileri ve diğer bazı bakteriler tarafından sentez edilir. Naftakinon grubuna eklenmiş olarak difarnesil grubu içerir. Barsak florasında yapılıp absorbe edilen K_2 vitamini normal durumda gereksinimi karşılar.

Menadion (2-metil-1,4-naftakinon veya diğer adıyla menafton), **sentetik olarak yapılan** ve yağda çözünen, en basit yapılı K vitamini türüdür. Bundan türeyen **menadion sodyum bisülfit** ile **menadiol sodyum difosfat**, menadionun ve yukarıda sayılan doğal vitaminlerin aksine, suda çözünen K vitaminleridir. Diasetomenafton türevi de ilaç olarak kullanılır. Bu sentetik K vitaminlerinin etkinliği yağda çözünen doğal K vitaminlerininkine göre daha düşüktür ve etkileri daha geç başlar. Bu nedenle onları fitonadiona tercih etmek için indikasyonların çoğunda bir neden yoktur.

Çeşitli canlı türlerinde yaygın olarak bulunan bir naftakinon türevi olan ubikinon veya Q koenzimi, K vitamini etkinliği göstermez.

K vitaminleri daha çok, bitkisel besinler içinde alınır. Yaprak şeklindeki bitkisel besinlerin genellikle hepsinde (özellikle ıspanak ve lahanada), karnıbahar, domates, bezelye tanesi ve hububat türlerinde de bulunur. Hayvansal besinlerden karaciğer, yumurta sarısı ve inek sütü, K vitamini içerirler.

Barsak florasındaki bakteriler tarafından sentez edilip absorbe edilen K vitamini de insanın gereksinimini karşılama bakımından önemli katkı sağlar. Bakteriler nedeniyle fermentasyona veya putrefaksiyona (kokuşmaya) uğramış hayvansal ve bitkisel besinler içinde de oldukça fazla K vitaminleri vardır.

Farmakokinetik özellikleri

Yağda çözünen diğer vitaminler gibi doğal K vitaminleri de besinsel yağlarınkine benzer bir mekanizmayla barsaktan absorbe edilirler. Absorpsiyonları için barsakta mutlaka safra tuzlarının bulunması gerekir. Safranın ve pankreas lipazının yokluğu, yağ absorpsiyonunu bozan diğer durumlar ve yağdan fakir diyet K vitamini absorpsiyonunu azaltır. Fakat bu durumda menadion ve metabolitleri gibi suda çözünen sentetik K vitaminlerinin absorpsiyonu bozulmaz. Bitkisel kaynaklı olan K_1 vitamini aktif transport suretiyle ince barsağın proksimal kısmından absorbe edilir; bu maddenin ağızdan 10 mg dozunda alındığında biyoyararlanımının bireyler arasında fazla (%10 ile %63 arasında) değiştiği saptanmıştır. Barsak florasında yapılan K_2 vitamini ise yapıldığı terminal ileum ve kolondan basit difüzyon suretiyle absorbe edilir.

K vitaminleri karaciğer hücrelerinde oksidlenerek kısmen epoksid türevine dönüştürülürler. Bu metabolitin aşağıda belirtildiği gibi fizyolojik önemi vardır. Kısmen glüküronik asidle konjüge olurlar. Karaciğer, dalak ve akciğerde toplanırlar. Ancak vücutta depolanan miktar vitamin eksikliğinde durumu uzun süre telafi edecek kadar fazla değildir. Barsağa safra akışının kesildiği ve K vitamini absorpsiyonunun durduğu durumlarda, hipoprotrombinemi giderek artar ve genellikle birkaç haftada belirgin hale gelir.

Fizyolojik önemi

K vitaminlerinin **temel fonksiyonunun**, karaciğer hücrelerinde ve karaciğer-dışı hücrelerde (kemiklerdeki osteoblastlar gibi), fonksiyonel önemi olan proteinlere bağlı glutamat rezidülerinin, gama-karboksiglutamata (Gla'ya) dönüştürülmesi olduğuna inanılmaktadır. Bu dönüşüm, glutamat rezidüsünün gama-hidrojeni yerine kar-

boksil (-COOH) grubu getirmek suretiyle yapılır. Bu olay, **gama-glutamilkarboksilaz** enzimi tarafından katalize edilir. Gereken enerji, K vitamini hidrokinon formunun K vitamini epoksid formuna dönüşmesi ile sağlanır. İlk bulunan, Gla'lanmış protein, **protrombin**'dir. Gla sentetik K vitamini olan varfarinin ve yabani yoncada bulunan dikumarolün inhibisyonuna duyarlıdır.

Proteinlerdeki Gla (gama-karboksiglutamat) rezidülerinin bilinen tek etkisi Ca^{2+} bağlamalarıdır. Bu bağlama protein molekülünde biyolojik etkinlik için gerekli konformasyonel değişikliği sağlar. K vitamini eksikliğinde olduğu gibi, bu proteinler gama-karboksilsiz (deskarboksil) şekilde kaldıklarında (deskarboksil pıhtılaşma faktörleri gibi) biyolojik etkilerini yapamazlar.

Kan pıhtılaşması: Başta protrombin (faktör II) olmak üzere çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin (faktör VII, IX ve X gibi) inaktif durumdan aktif duruma getirilmesi (post-ribozomal sentezi), karaciğerde K vitamini içeren enzimler tarafından yapılır. Protrombin ve sayılan diğer faktörlere, **K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri** adı verilir (bkz. 45. Konu).

Kofaktör olarak K vitamini içeren bir **karboksilaz enzimi**, karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunda inaktif protrombinin ve diğer pıhtılaşma faktörü öncüllerinin (prekürsörlerinin) molekülündeki **glutamik asid rezidüsünü** (Glu'yu), ribozomlarda çeviri-sonrası (posttranslasyonel) modifikasyonla **gama-karboksiglutamat**'a (Gla'ya) çevirmek suretiyle (Şekil 91.3), öncülleri aktif şekillerine dönüştürür. Ribozomlarda yeni (de novo) öncül protein sentezini biraz artırırlar. Protrombin molekülünde, adı geçen grubun oluşması onun kalsiyum iyonu ile birleşmesini sağlar; bu olay, bazı pıhtılaşma faktörlerinin ve trombosit membranındaki fosfolipidlerin de yardımıyla protrombinin trombine dönüşmesini kolaylaştırır.

K vitamini eksikliğinde veya ilaç olarak oral antikoagülanlar gibi K antivitaminleri verildiğinde, plazmanın protrombin aktivitesi azalır, hipoprotrombinemi olur. Bu durumda kanda protrombinin ve K vitaminine-bağımlı diğer pıhtılaşma faktörlerinin inaktif deskarboksil prekürsörlerinin düzeyi azalmamış, aksine yükselmiştir.

K vitamininin, diğer pıhtılaşma faktörlerini aktive etmesinin moleküler mekanizmasının da protrombin için belirtilene benzediği sanılmaktadır.

Son zamanlarda K vitamininin, karaciğer hücrelerinde fizyolojik önemi bulunan **K vitamini epoksidi** adlı metabolitine dönüştüğü gösterilmiştir. Bu metabolit aynı hücrelerde **epoksid redüktaz** enzimi tarafından tekrar K vitaminine (hidrokinon formuna) dönüştürülür. Epoksid haline geçme ve epoksid şeklinden K vitamini hidrokinon'un rejenerasyonu olayı yani **K vitamini siklusu**, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu yani gama-karboksilasyon olayı gibi karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumundaki (mikrozomal fraksiyonundaki) ribozomlarda olur. Bu iki olayın birbirine bağımlı veya kenetli olduğu gösterilmiştir (bkz. 45. Konu, Şekil 45.2). **Oral antikoagülanlar, esas olarak, K vitamini epoksidinden K vitamini hidrokinon'un rejenerasyonunu (epoksid redüktazı)** inhibe etmek suretiyle aktif pıhtılaşma faktörlerinin sentezini bozarlar. Bu noktaya 45. Konuda değinilmiştir.

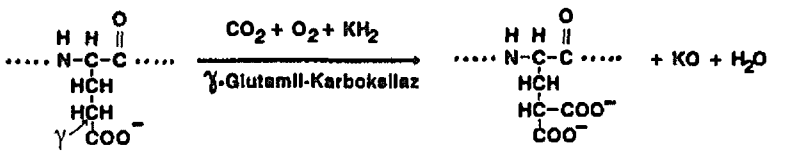
K vitamini eksikliği, **tek basamaklı protrombin zamanını** ölçmek suretiyle (Quick testi ile) değerlendirilir. Bu vitaminin **eksikliğinde protrombin zamanı uzar**, kanın pıhtılaşması gecikir ve kanamalar oluşur (bkz. 45. Konu).

Kemiklerde kalsiyum çökmesi: Kemik dokusunda K vitaminine bağımlı bir enzimin kalsiyum çökmesinde rol oynadığı bulunmuştur. Bu enzim, kemik hücrelerinde **osteokalsin ve matriks Gla-proteini** adlı proteinlerin glutamik asid rezidülerini, protrombin molekülünde olduğu gibi gama-karboksilleyerek onları kalsiyum iyonunu bağlayabilecek duruma getirir. Böylece aktive edilmiş olan osteokalsinin kemiklerin kalsifikasyonunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Kemiklerde osteoblastlarda ve dişlerde odontoblastlarda sentez edilen osteokalsin'in % 80'i bu hücrelerde kalır ve geri kalan % 20'si kan dolaşımına salıverilir. Plazmada osteokalsin düzeyinin K vitamini dengesini izlemede iyi bir gösterge olduğu saptanmıştır. K vitamini eksikliğinde düzey düşer. Karaciğer-dışı Gla'lı protein sentezi; K vitamini eksikliğine, hepatik Gla'lı protein (pıhtılaşma faktörleri) sentezinden daha duyarlıdır. Postmenopozal osteoporozlu kadınların bir kısmında idrarla K vitamini kaybının arttığının gösterilmesi, gebeliğin ilk üç ayında K vitamini antagonisti oral antikoagülan alan kadınlardan doğan bebeklerde kemik ve kıkırdak sistemi ile ilgili bozuklukların meydana gelmesi ve uzun süre oral antikoagülan ilaç alan hastalarda kemiklerde belirgin kalsiyum kaybı olması, K vitamininin **kemiklerin mineralizasyonu bakımından fizyolojik önemini** kanıtlayan dolaylı bulgulardır.

K vitamini günlük gereksinimi ve eksikliği

K vitamini için günlük rasyon tam olarak saptanmamıştır ve günlük minimal gereksinim miktarı belirlenmemiştir. Günlük gereksinimin kestirimle, bebeklerde 1-5 µg/kg/gün ve büyük çocuklarda ve erişkinlerde 1 µg/kg/gün olduğu hesaplanmıştır. Bir başka hesaba göre ise, 19 yaşından büyük erkekler için günde 120 µg ve kadınlar için günde yaklaşık 90 µg K vitamini alımı yeterlidir. Büyükler bu miktar vitamini normal durumda barsak florasındaki bakterilerden sağlayabilirler.

K vitamini çeşitli besinler içinde yaygın şekilde bulunduğu ve kısmen barsak florasındaki bakteriler tarafından sentez edildiği



Şekil 91.3. K–vitaminine bağımlı protein molekülünde bir glutamat rezidüsünün gama–karboksillenmesi ve buna eşlik eden, K vitamini hidrokinonun (KH_2'nin), K vitamini epokside (KO'ya) dönüşümü.

için eksiklik halleri, bazı özel durumlar ha- riç, sık görülmez. Barsaktaki bakteriler tarafından da nere-deyse günlük ihtiyaç duyulan miktarın yarısı sağlanır. Bu yüzden besinler içinde K vitamini bulunmaması halinde, barsak florası normal durumda olduğu sürece K avitaminozu gelişmez. K vitamin lahana, ıspanak, karnı-bahar gibi sebzelerde, karaciğer ve yumurta sarısı gibi hayvansal besinlerde bol miktarda bulunur.

Vitamin eksikliği belirtileri genellikle aşağıdaki durumlarda ortaya çıkar:

(i) Yenidoğanlar: Karaciğerde pıhtılaşma faktörlerini sentez eden enzimlerin gelişmemiş olması ve barsak florasının henüz oluşmaması (bebek doğduğunda barsakların steril olması) nedeniyle yenidoğanların hepsinde ve özellikle prematürelerde K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri düşüktür. Bu grup, bu vitaminin eksikliğine özellikle duyarlıdır. Doğumda K vitamini injeksiyonu yapılmayan bebeklerde ve özellikle meme ile beslenenlerde 2-12 haftalar arasında hemorajik hastalık yaklaşık 100.000'de 4.4-10.5 oranında ortaya çıkar.

Normal bir yenidoğanda K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin başlangıçtaki ortalama plazma konsantrasyonları, normal erişkindeki değerin % 30-60'ı kadardır. Konsantrasyon, doğumu izleyen 2-3 gün içinde başlangıçtaki değerlerin yarısına düşer. Beslenmenin başlamasıyla bu değerler yükselmeye başlar. Anne sütü günlük K vitamini ihtiyacının yaklaşık beşte birini ancak karşılayabilir. Normal gözüken yenidoğanlarm az bir kısmında (% 0.4-1,7'sinde) pıhtılaşma faktörleri çok düşük düzeyde bulunur ve bunlarda yaşamın ilk günlerinde spontan kanamalar meydana gelir **(yenidoğanlarm hemorajik hastalığı).**

(ii) Malabsorpsiyon sendromları ve safra yollarında tıkanıklık ya da fistül nedeniyle barsağa safra akamaması.

(iii) İyatrojenik K vitamini yetersizliği: Oral antikoagülanlarla tedavi sırasında göreli K vitamini eksikliği durumu oluşur. Bu ilaçların dozları iyi ayarlanmadığı takdirde spontan kanamalar meydana çıkar (bkz. 50. Konu). Salisilatlar (aspirin gibi) yüksek dozda uzun süre kullanıldıklarında, zayıf derecede olmak üzere göreli K vitamini eksikliğine yol açabilirler.

(iv) Uzun süren antibiyotik ve kemoterapötik tedavisi: Bunun sonucu barsak florası azaldığı için, hastalar besin içindeki vitamin eksikliğine duyarlı hale gelirler. Besinle yeteri kadar vitamin alınmaması, bu durumda eksiklik belirtilerininin ortaya çıkmasına neden olur. Öte yandan molekülünde 3-metil-tiotetrazol yan zincirine sahip sefoperazon, sefamandol, maksolaktam gibi sefalosporin-ler varfarin benzeri etkileri ile hipoprotrombinemiye neden olabilirler. Maksolaktam diğerlerinden çok daha fazla kanama riski taşır. Dolayısıyla maksolaktam kullanacak hastalarda K vitamini proflaksisi ve kanama zamanı takibi önerilir. Riskli hastalarda yukarıda sayılan diğer sefalosporinler için de bu yol izlenebilir.

K vitamini eksikliğinde **spontan kanamalar** meydana gelir. Kanama beyin, deri ve adrenal bez gibi dokuların içine olabildiği gibi burun, gastrointestinal kanal ve jenitoüriner kanal gibi vücut boşluklarında mukozalardan dışarı doğru da olabilir.

Pıhtılaşma faktörlerinin sentezi karaciğer hücrelerinde yapıldığı için, karaciğer sirozu, hepatit ve karaciğer kanseri gibi durumlarda ve ayrıca bu faktörlerin yapımının herediter nitelikteki bozukluğu durumlarında da hipoprotombinemi ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin plazma düzeyinde azalma ortaya çıkabilir. K vitamini girişinin eksikliği ile ilgili olmayan bu durumlarda vitamin verilmesi hipoprotrombinemiyi veya kanamayı düzeltemez; tam kan veya uygun bir kan ürünü uygulanır.

Preparatları

Fitonadion (K_1 vitamini): Etkisi güçlüdür; çabuk başlar ve görece kısa sürer. Yağda çözünür; dispersiyon yapıcı bazı maddeler (polisorbat ve propilen glikol) katılmak suretiyle su ile karışabilen kolloidal injeksiyonluk solüsyonu hazırlanmıştır. Bu solüsyon 1 ml içinde 10 mg vitamin içerir. İntravenöz yoldan % 5'lik glukoz veya izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde seyreltilerek çok yavaş olarak (dakikada 1 mg'ı geçmemek üzere) uygulanır. K vitamini eksikliğine bağlı kanamalarda i.v. yoldan verildiğinde kanamayı 3-4 saat içinde durdurabilir. İntravenöz injeksiyonu yavaş yapılmazsa anafilaktoid reaksiyona neden olabilir. Cilt altına veya kas içine injeksiyonu ağrı yapar; doku içinden absorpsiyonu yavaş ve değişken olduğu için acil durumlarda bu yollardan verilmesi tavsiye edilmez. Solüsyon veya tablet şeklinde ağız yolundan verilebilir. Mutad günlük dozu erişkenlerde 5-25 mg'dir.

Suda çözünen K vitamini türlerine göre bir diğer üstünlüğü, yenidoğanda hiperbilirubinemi yapma potansiyelinin daha düşük olması ve eritrositlerinde glukoz 6- fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda ancak nadiren hemoliz yapmasıdır.

Menadion (K_3 vitamini, menafton): Suda çözünmeyen sentetik bir ilaçtır. Diğer sentetik K vitaminleri gibi etkisi geç başlar. Tablet şeklinde ağızdan veya yağdaki solüsyonu şeklinde i.m. yoldan kullanılır. Mutad günlük dozu 2-10 mg'dir.

Diasetomenafton: Farmakolojik özellikleri bakımından ana bileşik olan menadion'a benzer. Günlük dozu ağızdan 20-60 mg, parenteral 10-30 mg'dir.

Menadiol sodyum difosfat: Suda çözünen ve hem ağızdan, hem de parenteral kullanılan bir K vitamini türüdür. Yağda çözünen türlerin aksine, malabsorpsiyon hallerinde ve safra yokluğunda mide-barsak kanalından absorbe edilebilir. Günlük olağan dozu 5-15 mg'dir. Oral antikoagülanların oluşturduğu kanama hallerinde 75 mg dozunda injekte edilir ve bu doz gerekirse tekrarlanır.

Menadion sodyum bisülfit: Suda çözünür. Ciltaltı, i.m. veya i.v. yoldan injekte edilmek suretiyle sadece parenteral kullanılır. Mutad günlük dozu 2.5-10 mg'dır.

Kullanılışı

K vitamini müstahzarları, genel kural olarak, bu vitamin eksikliğine bağlı **hipoprotrombinemi ile ona bağlı kanamaların** önlenmesi ve tedavisi için kullanılırlar.

Kanama halinde, en çabuk etkili olan fitonadion'un bile etkisi 3-4 saatten önce başlamadığı ve bazen etkinin or-

taya çıkması 24 saate kadar geciktiği için etkiyi çabuklaştırmak üzere bu ilaçlarla birlikte, tam kan (taze kan veya banka kanı) ya da plazma transfüzyonu yapılması gerekir.

Yenidoğanların hemorajik hastalığının profilaksisi ve tedavisi: Hipoprotrombinemiye bağlı olan bu durumun önlenmesi için ya doğumdan 12-24 saat önce anneye 1-5mg i.v. fitonadion verilir ya da bebek doğduktan hemen sonra umbilikal ven içine veya daha iyisi doğumdan sonra i.m. olarak 1mg (1000gr ve altı doğum ağırlığındaki bebeklere 0.5mg) injekte edilmek suretiyle bebeğe ilaç verilir.

Hemorajik hastalığın tedavisi için ise bebeğe günde 0.5 mg i.v. fitonadion uygulanır; i.v. injeksiyon güçlük arzediyorsa ilaç i.m. yoldan uygulanır. Acil olmayan durumlarda fitonadion ağızdan günde 1-2 mg dozunda verilebilir.

Oral antikoagülanların aşırı dozuna bağlı kanamaların tedavisi: Buna 50. Konuda değinilmiştir. Bu durumun özelliği nedeniyle K vitaminleri bu indikasyonda oldukça yüksek dozda kullanılırlar.

Oral antikoagülanların antidotu olarak, kısa etki süreli fitonadion genellikle diğer K vitaminlerine tercih edilir. Etki süresi uzun vitamin türleri, acil durumu (kanamayı) düzelttikten sonra antikoagülan ilaçlarla tedaviye yeniden başlandığında bu ilaçların terapötik etkinliğinin ortaya çıkmasını geciktirirler; tedavi nedenini oluşturan kardiyovasküler hastalığa bağlı olarak tromboemboli meydana gelmesi olasılığını artırırlar.

Obstrüktif sarılık ve karaciğer hastalıkları: Obstrüktif sarılık halinde barsaktan K vitamini absorpsiyonu olmadığından birkaç günde hipoprotrombinemi ve kanama eğilimi gelişebilir. Bu durumda injeksiyon suretiyle K vitamini verilir. Suda çözünen K vitaminleri ağızdan verilmek suretiyle de tedavi yapılabilir. Obstrüktif sarılık için cerrahi girişim yapılmadan önce, K vitamini tedavisine başlanılması kanamaya bağlı ameliyat komplikasyonlarını azaltır.

Karaciğerde hepatoselüler dejenerasyon veya hücre yıkılmasına bağlı durumlarda gelişen hipo-protrombinemiye karşı K vitamini verilmesi yukarıda belirtildiği gibi genellikle başarısız kalır.

Malabsorpsiyon veya antimikrobik tedaviye bağlı hipoprotrombinemi halleri: Malabsorpsiyon halinde parenteral yoldan ve olağan günlük dozda K vitamini verilmek suretiyle tedavi yapılır. Ağız yolundan suda çözünen ilaçlar da verilebilir. Uzun süren antimikrobik ilaç tedavisi sonucu ortaya çıkan durumlarda ağız yolundan tedavi yeterli olabilir.

Yan tesirleri

Erişkinlerde yan tesir insidensi oldukça düşüktür. İntravenöz yoldan, özellikle seyreltilmeden ve hızlı injekte edilirlerse, hipotansiyon, yüzde kızarma, dispne ve anafilaktik şok yapabilirler (özellikle fitonadion). Bu nedenle i.v. yoldan injeksiyona ancak acil durumlarda baş vurulmalıdır. Diğer parenteral yollardan verilmeleri lokal nitelikte olmak üzere reaksiyona neden olabilir.

Menadion ve suda çözünen türevleri, **eritrositlerinde glukoz 6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda** hemolize neden olur. Yenidoğanlarda K vitamini tedavisi yapıldığında en fazla korkulan yan tesir **hiperbilirubinemi** ve **kernikterus** oluşmasıdır. Doğumdan önce anneye K vitamini verilmesi de bu yan tesirlere neden olabilir. Bu yan tesir, K vitamininin bilirubini plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerinden kovmasına ve yenidoğanda serbest bilirubinin karaciğerde glüküronik asidle birleşip itrah edilmesinin yavaş olmasına bağlıdır. Hemoliz oluştuğunda, bu nedenle de kanda serbest bilirubin düzeyi kolayca yükselebilir. Kernikterus yapacak derecede hiperbilirubinemi, fitonadion verilenlerde görülmemiştir. Menadion ve suda çözünen türevleri bu bakımdan oldukça toksik maddelerdir. Doğumda K vitamini injeksiyonu yapılmasının, çocukluk çağında lösemi ve kanser insidensini artırdığı bildirilmişse de böyle bir riskin olmadığı daha sonra saptanmıştır.

Siroz gibi ağır organik karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda, yüksek dozda fitonadion veya menadion verilmesi karaciğer fonksiyonundaki azalmayı daha da kötüleştirebilir.

4. E VİTAMİNİ

Besinler içinde en fazla bulunan ve en güçlü E vitamini etkinliği gösteren türev **α-tokoferol**dur. Bu madde doğal olarak D izomeri halinde bulunur; sentetik olarak rasemik şekli yapılır ve ilaç olarak bu şekli kullanılır. Fiziksel özellikleri bakımından bir sıvı yağdır.

Tokoferol'un besinler içinde bulunan beta, gama, delta, eta ve zeta türevlerinin E vitamini etkinliği, α-tokoferol'unkine göre oldukça düşüktür. Tokoferollar, kimyaca izoprenoid zinciri ile sübstitüe edilmiş 6-hidroksikroman (tokol) türevleridir. Düşük derecede olmak üzere, besinler içindeki tokotrienollar da E vitamini etkinliği gösterirler.

Kural olarak besinler içindeki E vitamini etkinliğinin yaklaşık %80'inin α-tokoferola bağlı olduğu, geri kalan %20'sinin diğer tokoferol türevlerinden ve tokotrienollardan ileri geldiği kabul edilmektedir.

Alfa-tokoferolun kimyasal olarak ölçümüne ait yerleşmiş yöntemler bulunduğu ve diğerlerinin kimyasal olarak ölçümü zor olduğu için, besinlerin E vitamini etkinliği değerlendirilirken sadece α-tokoferol miktarı ölçülür; ayrıca, besin içinde diğer türevlerin varlığından ileri gelen ve α-tokoferolunkinin % 25'ine (toplamın %20'sine) eşit değerde ilave bir E vitamini etkinliğinin daha bulunduğu kabul edilerek bu değer ölçüme eklenir.

E vitamini hububat tanelerinde (bunların yağ fraksiyonunda), mısır yağı, pamuk yağı, soya yağı ve diğer bitkisel sıvı yağlarda ve bunlardan yapılan margarinlerde, et, hayvansal yağ, karaciğer, balık eti, tavuk eti ve yumurtada bulunur. Kızartma, kaynatma ve saklama sırasında önemli ölçüde parçalanır. Anne sütünde oldukça fazladır.

Farmakoklnetik özellikleri

Absorpsiyonu ve kanda kilomikronlar içinde karaciğere taşınması yağda çözünen diğer vitaminlerinkine benzer. Vücutta karaciğerden ziyade yağ dokusunda toplanır; de-

polanan miktarı fazla değildir. Plasentayı zor geçer. Emziren kadınlarda meme bezleri tarafından süt içine görece fazla miktarda itrah edilir. Normal durumda plazmadaki konsantrasyonu bireyler arasında değişkenlik gösterir ve ortalama 0.4-0.5 mg/dl kadardır. Plazmadaki total lipid düzeyinde meydana gelen değişmeler E vitamini düzeyine de yansır. Bu nedenle plazma E vitamini düzeyine bakarak yeterliliğin değerlendirilmesinde mutlak E vitamini konsantrasyonundan ziyade, plazma **E vitamini/total lipid oranına** bakılır. Oranın 0.8 mg/g'nin altına düşmesi eksiklik belirtisidir. Malabsorpsiyon sendromlarında E vitamini absorpsiyonu, yağ absorpsiyonundaki bozulmaya paralel olarak azalır ve vücut sıvılarındaki düzeyi azalır.

20 mg/kg gibi yüksek sayılan bir dozda bir kez verilmesinden sonra eliminasyon yarılanma ömrü 44 saat bulunmuştur.

Fizyolojik önemi, farmakolojik etkileri ve eksiklik halleri

Yakın zamana kadar E vitaminin insan organizmasında fizyolojik bir öneminin bulunmadığı ve eksikliğinde belirgin bir patolojik bozukluğun gelişmediği sanılırdı. Öte yandan, sıçanlarda eksikliği halinde çeşitli bozukluklar geliştiği eskiden beri bilinmektedir. Yeni verilerin ışığı altında E vitamininin, insanda fizyolojik öneminin olduğu ve eksikliği halinde belirli patolojik bozukluklar oluştuğu saptanmıştır. Günlük E vitamini gereksinimi kesin olarak belirlenememekle birlikte; 3-15 mg arasında olduğu düşünülmektedir. Günlük tavsiye edilen rasyon çocuklarda 4-7 mg ve erişkinlerde 10-15 mg'dir.

Antioksidan etkisi ve hücre membranının ve subselüler membranların stabilitesinin sürdürülmesi: E vitamininin önemli bir kimyasal özelliği olan antioksidan etkinliği, peroksidleri ve serbest oksijen radikallerini nötralize edebilmesine imkan tanır. Bu etkinliğini insan vücudunda da gösterir. Hücrelerde membran fosfolipidlerinin poli-doymamış yağ asidleri (linoleik asid ve araşidonik asid gibi), spontan olarak veya oksidan metabolitlerin sataşması (challenge) sonucu kolayca oksidlenebilirler ve peroksid türevlerine dönüşebilirler. Bu olaya **lipid peroksidasyonu** veya **otooksidasyonu olayı** adı verilir. Serbest oksijen radikalleri oluşmasının eşlik ettiği bu olay zincirini **membranda önleyen** ve oluştuğunda nötralize eden en güçlü antioksidan faktör E vitaminidir; vücudun diğer antioksidan sistemleri (C vitamini, glutatyon peroksidaz ve β-karoten gibi) söz konusu olay üzerinde E vitamini kadar etkili değildirler. E vitamini, hücre ve subselüler yapıların membran lipidleri üzerindeki bu etkisi nedeniyle bu membranları **oksidatif zedelenmeye karşı korur.** Böylece eritrosit membranının stabilitesini artırır; aynı etkiyi diğer hücrelerde de gösterir. Eritrosit membranı ve bronkoalveoler sistemin epitel hücrelerinin membranı gibi vücutta en yüksek parsiyel oksijen basıncına maruz kalan yerlerde E vitamini konsantre olur.

Ateroskleroz gelişmesinde önemli bir risk faktörü olan düşük dansiteli lipoproteinin (DDL'nin) damar çeperindeki hücreler tarafından daha yüksek riskli **oksidlenmiş DDL** şekline dönüştürülmesi E vitamini tarafından inhibe edilir. Aynı özellik beta-karotende de vardır. Olgu-kontrol incelemelerinde, bir eksiklik sözkonusu olmaksızın, plazmada ve yağ dokusunda E vitamini ve beta-karoten düzeyinin düşüklüğü ile stabil angina ve myokard infarktusu riskinin artması arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

E vitamini (Tok-OH), peroksidler üzerindeki nötralize edici etkisini, kendinin bir fenolik hidrojen atomunu peroksil radikaline (ROO*) transfer etmek suretiyle aşağıdaki şekilde iki basamakta yapar:

ROO* + Tok-OH → ROOH+Tok-O*

ROO* + Tok-O* → ROOH+Stabil vitamin metaboliti

İnsan eritrositlerinin hidrojen peroksid ile in vitro ortamda hemolizi, E vitamini tarafından önlenir. Eritrositlerin hidrojen perokside duyarlığının ölçülmesi esasına dayanan in vitro testler, insanda E vitamini eksikliği olup olmadığını ortaya koymak için kullanılırlar.

E vitamini **membran fosfolipidlerinin peroksidasyonunu engelleyen** birinci sıra savunma hattını oluşturur. Onu destekleyen gerideki savunma sistemlerinden glutatyon peroksidazın moleküllünde fonksiyonel önemi olan bir öğe **selenyum iyonudur.** Selenyum vücutta **E vitaminini tasarruf ettirir** ve E vitamini gereksinimini düşürür. Bunun başlıca nedenleri şunlardır: (i) Selenyum, glutatyon peroksidazın fonksiyonel bir öğesi olarak bu enzimi aktif durumda tutar ve peroksidasyona karşı savaşta E vitamininin yükünü azaltır. (ii) Pankreasın ekzokrin fonksiyonunu destekleyerek yağların ve onlarla birlikte E vitamininin sindirimini ve absorpsiyonunu artırır. iii) Selenyum bilinmeyen bir mekanizma ile E vitaminin plazma lipoproteinleri içinde tutulmasını destekler. Aynı şekilde kükürtlü amino asidler de (sistein gibi) antioksidan etkinlik gösterirler ve E vitamini gereksinimini azaltırlar. Gerek selenyum ve gerekse kükürtlü amino asidler deney hayvanlarında yapılan E vitamini eksikliği sendromununun bazı belirtilerini düzeltirler.

E vitamini, A vitamininin barsaktan absorpsiyonunu ve dokulardaki düzeyini artırır. Bu durum büyük bir olasılıkla, A vitamininin oksidasyonla kaybının azaltılmasına bağlıdır. E vitamini hücrelerde ubikinon'un da oksidlenmesini önler. İlginç olarak E vitamini uygulanması A hipervitaminozu belirtilerini hafifletebilir.

Farmakolojik dozlarda α-tokoferol, trombositlerin adezyon ve agregasyonunu azaltır, K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerini inhibe eder. Ayrıca **damar endoteli'nden** güçlü bir doğal vazokonstriktör lokal hormon olan **endotelin'in salıverilmesi** üzerinde oksidlenmiş DDL'nin yaptığı stimülasyonu ve **nitrik oksid üretimi**ndeki inhibitör etkisini azaltır.

Deney hayvanlarında gösterilen etkileri: Sıçanlarda E vitamininden eksik diyetle beslenme sonucu, dişilerde gebelik sırasında fötusun rezorpsiyona uğradığı, **erkeklerde spermatojenezle ilgili hücrelerin atrofiye olduğu** ve böylece kısırlık oluştuğu gözlenmiştir. Bu hayvanlarda vitamin eksikliği ayrıca çizgili kas distrofisine neden olmaktadır; daha seyrek olarak myokardı da bozabilmektedir. Besinlerin E vitamini etkinliğinin biyoeseyle üniteleme suretiyle ölçüldüğü zamanlarda, E vitamininden yoksun di-

yetle beslenen dişi sıçanlarda gebeliğin normal şekilde sürdürülmesi için gerekli E vitamini miktarını saptama esasına dayanan biyoesey yöntemleri kullanılırdı.

E vitamini eksikliğinde karaciğer hücrelerinde oksijen ütilizasyonu azalır. E vitamini ile birlikte selenyumdan da yoksun diyetle beslenen sıçanlarda bu kombine eksikliğin, karaciğer nekrozuna neden olduğu gösterilmiştir. Deneysel olarak meydana getirilen bu bozuklukların E vitamini eksikliği halinde insanda oluştuğu gösterilememiştir.

E vitamini in vitro deneylerde, yüksek konsantrasyon düzeylerinde, trombositlerin agregasyonunu inhibe eder. E vitamini katılmış veya E vitamini çıkarılmış diyetle beslenen sıçan gruplarında yapılan incelemeler, **E vitamini eksikliğinde** trombositlerde membran fosfolipidlerinden araşidonik asid salıverilmesinin ve buna bağlı olarak, trombosit agregasyonunun güçlü bir stimülanı olan **tromboksan A_2 sentezi**nin (bkz. 89. Konu) arttığını ortaya koymuştur. E vitamininden zengin diyetle beslenen sıçanların damar çeperinde antiagregan bir prostanoid olan prostasiklin sentezinin arttığı bulunmuştur; bu olayın, araşidonik asidden **prostasiklin sentezi sırasında oluşan siklik endojen peroksidler**in prostasiklin sentaz üzerindeki inhibitör etkisinin (bkz. 89. Konu), E vitamini tarafından antagonize edilmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. Ancak, insanda E vitamininin in vivo belirgin bir antitrombositik ve antitrombotik etkinlik oluşturduğu inandırıcı bir şekilde gösterilmiş değildir. Aynı şekilde insanda yüksek doz E vitamininin koroner kalp hastalığı riskini azalttığına dair gözlemsel araştırmalar bulunmakla birlikte, randomize kontrollü klinik araştırmaların sonuçları bunun aksini iddia etmektedir. Dolayısıyla E vitamininin kardiyovasküler hastalıklardaki koruyucu rolü tartışmalıdır.

E vitamininin, varfarin'in antikoagülan etkinliğini artırma potansiyeli varsa da klinik anlamı ve önemi belli değildir.

Alfa-tokoferol desteğinin prostat kanseri insidensini ve mortalitesini azalttığı "Alpha-Tocopherol Beta-Carotene" çalışması ile uzun yıllar önce dile getirilmiştir. Nitekim bu tespit gözlemsel çalışmalarla da desteklenmiştir. Prospektif kohort çalışmalarda, E vitamini alımının artması ile prostat kanseri riskinin özellikle de sigara içenlerde azaldığı bildirilmiştir.

İnsandaki eksiklik halleri: Yenidoğanlarda ve **bebeklerde** beslenme veya absorpsiyon bozukluğu nedeniyle yeterli E vitaminin alınamaması, **eritrosit ömrünün azalması, hemolitik anemi, makrositoz ve yaygın ödem ile karakterize bir sendrom**un gelişmesine yol açar. Bu sendrom ağız yolundan E vitamini vermek suretiyle düzeltilebilir. E vitamininden yoksun bir diyetle beslenme maymunlarda da benzer tipte bir hemolitik anemi oluşturur.

Diyet içinde fazla miktarda poli-doymamış yağ asidi alınması **E vitaminine olan gereksinimi artırır.** Böyle bir durumda, bebeklerde ve çocuklarda E vitaminin dokulardaki konsantrasyonu hızlı azalır ve eksiklik sendromunun oluşması kolaylaştırılır. Bu nedenle diyette poli-doymamış yağın artması halinde E vitamini rasyonunun artırılması tavsiye edilir. Özellikle poli-doymamış yağ alımı, diyetteki normal alım değerinin günde 120 g veya daha fazla üstüne çıkarsa ilave E vitamini verilmesi uygundur. Dengeli bir beslenme için günlük diyet içinde mg olarak bulunan E vitamini miktarı ile gram olarak ifade edilen poli-doymamış yağ miktarı arasında 0.4 oranının bulunması gerektiği ileri sürülmüştür.

Edinsel kronik yağ malabsorpsiyonu sendromu (örneğin kolestatik karaciğer hastalığı, kısa kolon sendromu ve kistik fibrozis gibi) **bulunan çocuklarda ve erişkinlerde**, ilerleyici yürüme ataksisi, arefleksi ve propriosepsiyon ile vibrasyon duyusunun distaldeki kaybı gibi bozukluklardan oluşan bir periferik nöropatinin eşlik ettiği **spinoserebeller dejenerasyon sendromu** tanımlanmıştır. Bu kişilerin bir özelliği serum E vitamini konsantrasyonlarının çok düşük veya ölçülemeyecek kadar düşük olmasıdır. Periferik sinirlerde ve yağ dokusunda da E vitamini konsantrasyonu ileri derecede azalmıştır. Omurilikte dorsal traktuslarda dejenerasyon gelişir. Periferde büyük çaplı aksonlarda retrograd dejenerarasyon bulunmuştur.

Spinoserebeller dejenerasyona benzeyen bir nörolojik sendrom otozomal resesif bir hastalık olan **abetalipoproteinemili**lerde görülmüştür; **akantozis sendromu** denilen bu nadir hastalıkta, apoprotein B sentezinin bozulması nedeniyle lipidlerin ve lipidde çözünür vitaminlerin barsak epitelinden plazmaya transferi ve dolayısıyla absorpsiyonu bozulmuştur. Yüksek dozda E vitamini abetalipoproteinemili hastalarda oluşan nörolojik sendromu önleyebilir ve tedavi edebilir. Sözü edilen sendromun; genel yağ malabsorpsiyonu olmaksızın, genetik bozukluğa bağlı olarak sadece E vitaminini ilgilendiren selektif bir malabsorpsiyonun meydana gelmesi sonucu ortaya çıktığı da bildirilmiştir. Söz konusu sendrom yağ malabsorpsiyonu nedeniyle **kistik fibroziste de ortaya** çıkabilir.

Dozun belirlenmesi ve günlük gereksinim: Besinler ve müstahzarlar içindeki α-tokoferol miktarı, mg olarak ağırlık şeklinde ifade edilir. Miktar eskiden uluslararası ünite şeklinde belirtilirdi. Bir ünite, 1 mg DL-α-tokoferol asetatınkine eşit etkinlik gösteren miktardır. Doğal vitamin olan D-α-tokoferol'un 1 mg'ı 1.49 ünitelik bir etkinlik gösterir.

E vitamini besinlerde yaygın olarak bulunduğundan ve özellikle, günlük besinin önemli bir kısmını oluşturan hububat türleri (buğday ve ondan hazırlanan besin maddeleri gibi) bu vitamini içerdiklerinden, erişkinlerde dengesiz bir diyet bile günlük gereksinimi karşılayabilir.

A.B.D.'de günlük diyetin ortalama 7.4 mg α-tokoferol içerdiği ve bunun günlük gereksinim için yeterli olduğu saptanmıştır. Çeşitli ülkelerin erişkinler için "diyette referans alım" günlük E vitamini rasyonu 10-15 mg'dır. Türkiye'de tavsiye edilen değer 15 mg'dır (bkz. 90. Konu, Tablo 90.3). Günlük gereksinimin diyetteki poli-doymamış yağ miktarı ile ilişkisine yukarıda değinilmiştir. Ayrıca terapötik dozda demir verilmesi ve tiroid hormonu tedavisi, oral kontraseptifler, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin gibi antiepileptikler de bu vitamine olan gereksinimi artırır.

Kullanılışı

α-Tokoferol, bu ilacı alkol veya sodyum tuzu şeklinde içeren ve ağız yolundan kullanılan draje veya tablet şeklindeki müstahzarlar ve injeksiyonluk (ampul) müstahzar halinde bulunur. Draje veya tableti, ağızda **çiğnendikten sonra** yutulur. Ampul i.m. injekte edilir. Klinikte E vitamini **beş indikasyonda** tavsiye edilir.

(i) Bunlardan biri **yeni doğanlarda ve bebeklerde oluşan hematolojik sendrom**'dur. Bu sendromun belirtilerine yukarıda değinilmiştir.

(ii) İkinci indikasyon prematüre olarak doğması nedeniyle oksijen tedavisi uygulanan çocuklarda gelişen bir göz komplikasyonu olan **retrolental fibroplazi'nin profilaksisi**'dir. Özellikle prematürenin ağırlığı 1250 g'ın altında ise oksijen tedavisi ile birlikte E vitamini uygulanır. Böyle bir uygulama retrolental fibroplazi insidensini istatistiksel yönden anlamlı bir şekilde azaltmaz; fakat daha sonraki haftalarda gelişen göz-içi lezyonların şiddetini ve körlük oranını azaltır.

Belirtilen iki durumda E vitamini, tavsiye edilen günlük rasyonun (bkz. Tablo 90.2 ve 3) 4-5 katına eşit dozda **parenteral verilir.** E vitamini duruma göre ağız yolundan da uygulanabilir. Günlük doz 1 yaşın altında 50 mg ve 1 yaşın üstündeki çocuklarda 100 mg'dır. Erişkinlerde aynı doz kullanılır. Ancak, bu dozda ağızdan verilmesinin yenidoğanda nekrotizan enterokolit ve sepsis insidensini artırdığı ve bunun normal enzimatik olayların bozulmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Retrolental fibroplazinin önlenmesi için prematürelerde uygulamaya, gözlerin olgun duruma gelmesine veya devamlı aktif neovaskülarizasyon olmasına kadar devam edilir.

(iii) Çeşitli malabsorpsiyon durumları: Kistik fibrozise bağlı malabsorpsiyon durumunda ağızdan günlük dozu 100-200 mg dır; bir yaşın altındakilere 50 mg verilir. Kronik kolestazın eşlik ettiği malabsorpsiyon durumunda bebeklerde oral dozu 50-100 mg/kg'dir. Abetalipoproteineminin eşlik ettiği malabsorpsiyonda günde çocuk ve erişkinlere ağızdan 50-100 mg/kg verilir.

(iv) E vitamininin dördüncü indikasyonu, **E vitamini eksikliğine bağlı spinoserebeller** dejenerasyon sendromudur. Bu durumun tedavisinde parenteral olarak veya ağızdan yüksek dozda kullanılır.

(v) Zamanla körlüğe götüren ve fotoreseptörleri tutan dejeneratif retina hastalığı olan **retinitis pigmentosa**'da günde 400 İÜ veya daha yüksek dozlarda yararlı olduğu bulunmuştur.

Yeterince kanıtlanmamış onaysız indikasyonlar: Beyinde substantia nigra'da dopamin'in MAO B enzimi tarafından oksidatif deaminasyonu sonucu meydana gelen serbest oksijen radikallerinin inaktivasyonunun azalmasının veya aşırı miktarda oluşmasının Parkinson hastalığı patojenezinde rol oynadığı varsayım olarak ileri sürülmüştür. Uzun süreli **DATATOP incelemesi,** günde 10 mg selejiline (MAO B inhibitörü ilaç) ek olarak 2000 Ü E vitamini verilmesinin **Parkinson hastalığında**, ilave bir yarar sağlamadığını göstermiştir (bkz. 69. Konu).

Erişkinlerde E vitamininin, günlük gereksinimin çok üstündeki dozlarda verildiğinde, çeşitli kanser türlerine ve hava kirliğinden ileri gelen akciğer lezyonlarına karşı insanı koruduğu ve habitüel aborsiyon, kısırlık, kardiyomyopati, menopozal sendrom, inflamatuvar cilt hastalığı ve nörömüsküler bozukluklar gibi durumlarda terapötik değeri olduğu iddia edilmiş ise de bu durumların hiçbirinde etkinliği inandırıcı bir şekilde kanıtlanmamıştır.

Günlük diyettekine ilave olarak, uzun süre E vitamini alınmasının **ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskini azaltması** halen tartışmalı bir konudur. Deney hayvanlarında, oksidlenmiş düşük dansiteli lipoprotein'in (DDL'nin) makrofajların damar çeperinde köpük hücrelerine dönüşmesini artırdığı ve endotel fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir; ayrıca aterosklerotik lezyonlarda oksidlenmiş DDL'nin varlığı insanda gösterilmiştir. E vitamini, DDL'nin oksidlenmesini önler. A.B.D'de 87.000'den fazla orta yaşlı hemşirede 1980'de başlatılan **Hemşireler Sağlık İncelemesi** adlı bir gözlemsel incelemede ve erkekler üzerinde daha az sayıda denekle yapılan **diğer bir incelemede** 2 yıldan fazla E vitamini suplemantasyonu alanlarda koroner hastalığı riskinin yarıya indiği bulunmuştur.

Ancak **daha sonra çok sayıda sağlıklı gönüllülerde, sigara içenlerde veya yerleşmiş koroner damar hastalığı olan hastalarda,** günde 50 İÜ ile 800 İÜ arasındaki dozlarda E vitamini, ateroskleroz gelişmesini veya koroner damar hastalığı ile ilgili olay (myokard infarktusu gibi) insidensini ya da total mortaliteyi azaltma bakımından, antioksidan özelliği nedeniyle ağızdan verilerek uzun süre denenmiş ve **genelde açık seçik bir yararı bulunmamıştır;** ayrıca kısıtlı bir yararı görülen az sayıdaki incelemede yarar bir yıl gibi uzun bir uygulamadan sonra ortaya çıkmıştır. 56591 hastayı kapsayan birçok klinik denemenin meta-analizi, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitenin E vitamini suplementi verilmesi ile azalmadığını göstermiştir (Hooper ve diğ., 2001). Bu incelemelerin büyük kısmının sonuçlarına dayanılarak kardiyovasküler hastalıklarda ateroskleroz profilaksisi için E vitamini verilmesi halen genellikle tavsiye edilmemektedir. Amerika Kalp Birliği Beslenme Kurulu bu ülkede nüfus çapında E vitamini suplementasyonunu uygun görmemektedir.

Yan tesirleri

E vitamini erişkinlerde 800 ünite ve daha yukarı günlük dozlarda uzun süre alındığında bazen bulantı, kaslarda güçsüzlük, yorgunluk duyumsama ve görme bulanıklığı yapar. 2000 ünite veya daha yukarı, aşırı dozlarda gonadlarda bozukluk, kreatinüri ve gastrointestinal bozukluğa neden olur. Yüksek dozda, 1.5 kg'nin altındaki prematüre yenidoğanda nekrotizan enterekolit yapabilir. Uzun süre megadoz E vitamini alanlarda seyrek de olsa nekrotizan myopati oluşabilir. İntravenöz yoldan kullanılmamalıdır; ciddi reaksiyonlara (assit, hepatosplenomegali, sarılık, trombositopeni ve azotemi gibi) neden olur ve öldürebilir. Yüksek doz E vitamini kullanan hastalarda şiddetli baş ağrısı ve romatizmal kalp hastalıklarının alevlenmesi gibi sorunlar bildirilmiştir. Dolayısıyla aksi gerekmedikçe, düşük dozlarda tedaviye başlanmalı, dozu azar azar artırılmalıdır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. A VİTAMİNİ ve RETİNOİDLER

1. **A vitamini (retinol) müstahzarları:**
   - Avicap Yumuşak Kapsül (Koçak): 30.000 İÜ A vitamini, 30 kapsül/kutu.
2. **Retinoik asid (Tretinoin) müstahzarları:**
   - Vesanoid Kapsül (Roche): 10 mg tretinoin, 100 kapsül/kutu.
   - Acnelyse Krem (Abdi İbrahim): % 0,1 retinoik asit, 20 g tüp/kutu.
   - Tretin Krem (Akur): % 0,05 retinoik asit, 30 g tüp/kutu.
3. **İzotretinoin müstahzarları:**
   - Roaccutane Kapsül (Roche): 10 mg ve 20 mg izotretinoin, 30 kapsül/kutu.
   - Zoretanin Kapsül (Actavis): 10 mg ve 20 mg izotretinoin, 30 kapsül/kutu.
4. **Etretinat müstahzarları:**
   Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.
5. **Asitretin müstahzarları:**
   - Neotigason Kapsül (Actavis): 10 mg ve 25 mg asitresin, 100 kapsül/kutu.
6. **Adapalen müstahzarları:**
   - Differin Jel (Taymed): % 0,1 adapalen, 30 g tüp/kutu.
   - Palexil Jel (Koçak): % 0,1 adapalen, 30 g tüp/kutu.

II. D VİTAMİNİ

- Bak. 80. Konunun sonu.

III. E VİTAMİNİ (alfa-tokoferil asetat)

- Ephynal Kapsül (Bayer): 300 İÜ alfa-tokoferil asetat, 30 kapsül/kutu.
- Evigen Ampul İ.M. (Aksu Farma): 300 İÜ alfa-tokoferil asetat /2 ml, 2 ml x 5 ampul/kutu.
- Evicap Kapsül (Koçak): 100 İÜ ve 200 İÜ alfa-tokoferil asetat, 30 kapsül/kutu.
- Evicap Fort Kapsül (Koçak): 400 İÜ alfa-tokoferil asetat, 30 ve 60 kapsül/kutu.
- Evicap Ampul I.M. (Koçak): 100 İÜ alfa-tokoferil asetat /2 ml, 2 ml x 5 ampul/kutu.

IV. K VİTAMİNİ MÜSTAHZARLARI

1. **Fitomenadion (K1 vitamini) müstahzarları:**
   - Konakion Roche MM Ampul İ.V. (Roche): 10 mg fitomenadion/ml, 1 ml x 5 ampul/kutu.
   - Konakion MM Pediatrik Ampul İ.M./İ.V./P.O. (Roche): 2 mg fitomenadion/0,2 ml, 0,2ml x 5 ampul/kutu.
2. **Menadiol sodyum bisülfit müstahzarları:**
   Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.

V. MULTİVİTAMİN MÜSTAHZARLARI (Yağda çözünür ve suda çözünür vitaminlerin kombinasyonunu içerirler)

- Becovital-C Yumuşak Jelatin Kapsül (Koçak): 15 mg B1 vitamini, 15 mg B2 vitamini, 10 mg B6 vitamini, 25 mcg B12 vitamini, 200 mg C vitamini, 50 mg nikotinamid, 25 mg kalsiyum pantotenat ve 0,15 mg biotin, 30 kapsül/kutu.
- Becozyme-C Forte Tablet (Bayer): 15 mg B1 vitamini, 15 mg B2 vitamini, 10 mg B6 vitamini, 0,01 mg B12 vitamini, 1,5 mg folik asit, 200 mg C vitamini, 50 mg nikotinamid, 25 mg kalsiyum D-pantotenat ve 0,15 mg biotin, 30 tablet/kutu.
- Cernevit Enjektabl Flakon I.M./I.V. (Eczacıbaşı-Baxter): 3500 IU A vitamini, 220 IU D3 vitamini, 11,2 IU E vitamini, 125 mg C vitamini, 3,51 mg B1 vitamini, 4,14 mg B2 vitamini, 4,53 mg B6 vitamini, 0,006 mg B12 vitamini, 0,414 mg folik asit, 17,25 mg pantotenik asit, 0,069 mg D-biotin ve 46 mg nikotinamid, 10 flakon/kutu.
- Polivit Şurup (Abdi İbrahim): 1500 IU A vitamini, 1mg B1 vitamini, 1,2 mg B2 vitamini, 2 mg B6 vitamini, 7 mg nikotinamid, 3 mg D-pantenol, 25 mg C vitamini, 400 IU D3 vitamini ve 5 mg E vitamini, 100ml şişe/kutu.
- Polivit C Tablet (Abdi İbrahim): 15 mg B1 vitamini, 15 mg B2 vitamini, 10 mg B6 vitamini, 0,01mg B12 vitamini, 300 mg C vitamini, 25 mg kalsiyum pantotenat, 50 mg nikotinamid, 0,05 mg D-biotin, ve 1,5 mg folik asit, 30 tablet/kutu.
- Supravit Pediatrik Şurup (Bayer): 2500 IU A vitamini, 0,9 mg B1 vitamini, 1mg B2 vitamini, 1,3 mg B6 vitamini, 45 mg C vitamini, 400 IU D vitamini, 8,94 mg E vitamini, 85 mcg D-biotin, 3,5mg dekspantenol ve 11 mg nikotinamid, 100ml şişe/kutu.
- Vitabiol Şurup (İ.E. Ulagay): 1250 IU A vitamini, 1,5 mg B1 vitamini, 1,5 mg B2 vitamini, 1 mg B6 vitamini, 50 mg C vitamini, 400 IU D3 vitamini, 10 mg niasinamid ve 2,5 mg D-pantenol, 100 ml şişe/kutu.
- Vitabiol C Forte Draje (İ.E. Ulagay): 15 mg B1 vitamini, 15 mg B2 vitamini, 10 mg B6 vitamini, 10 mcg B12 vitamini, 200 mg C vitamini, 50 mg niasinamid, 25 mg kalsiyum pantotenat, 150 mcg biotin ve 1,5 mg folik asit, 30 draje/kutu.

VI. MULTİVİTAMİN + MİNERAL MÜSTAHZARLARI

- Centrum Tablet (Pfizer): 500 mcg lutein, 800 mcg A vitamini, 1,4 mg B1 vitamini, 1,75 mg B2 vitamini, 20 mg niasinamid, 2 mg B6 vitamini, 2,5 mcg B12 vitamini, 100 mg C vitamini, 5 mcg D3 vitamini, 15 mg E vitamini, 30 mcg K1 vitamini, 62,5 mcg biotin, 200 mcg folik asit, 7,5 mg pantotenik asit, 162 mg kalsiyum, 36,3 mg klor, 40 mcg krom, 500 mcg bakır, 100 mcg iyot, 5 mg demir, 100 mg magnezyum, 2 mg mangan, 50 mcg molibden, 125 mg fosfor, 40 mg potasyum, 30 mcg selenyum ve 5 mg çinko, 30 ve 60 tablet/kutu.
- Decavit Yumuşak Jelatin kapsül (Koçak): 10.000 IU A vitamini, 20 mg B1 vitamini, 5 mg B2 vitamini, 10 mg B6 vitamini, 0,005 mg B12 vitamini, 150 mg C vitamini, 500 IU D3 vitamini, 10 mg E vitamini, 50 mg niasinamid, 11,6 mg kalsiyum pantotenat, 0,25 mg D-biotin, 10 mg demir, 50 mg kalsiyum, 64 mg fosfor, 6,2 mg magnezyum, 0,5 mg mangan, 1 mg bakır, 0,5 mg çinko ve 0,1 mg molibden, 30 kapsül/kutu.
- Pharmaton Efervesan Tablet (Boehringer Ingelheim): 2 mg beta-karoten, 200 IU D3 vitamini, 10 mg E vitamini, 60 mg C vitamini, 1,4 mg B1 vitamini, 1,6 mg B2 vitamini, 18 mg nikotinamid, 2 mg B6 vitamini, 200 mcg folik asit, 1 mcg B12 vitamini, 150 mcg D-biotin, 100 mg kalsiyum, 10 mg demir, 40 mg magnezyum, 1 mg çinko, 0,5 mg bakır, 50 mcg selenyum ve 40 mg panax kökü ekstresi, 20 tablet/kutu
- Supradyn Draje (Bayer): 3333 IU A vitamini, 20 mg B1 vitamini, 5 mg B2 vitamini, 11,6 mg kalsiyum D-pantotenat, 10 mg B6 vitamini, 5 mcg B12 vitamini, 150 mg C vitamini, 500 IU D3 vitamini, 10 IU E vitamini, 250 mcg D-biotin, 50 mg nikotinamid, 1 mg folik asit, 10 mg demir, 23,8 mg fosfor, 51,3 mg kalsiyum, 21,2 mg magnezyum, 0,5 mg mangan, 1 mg bakır, 0,5 mg çinko ve 0,1 mg molibden, 30 draje/kutu.

92. Konu
SUDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

S. Oğuz KAYAALP ve Ahmet AKICI

Giriş • 1. Askorbik Asid (C Vitamini) • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi ve Eksiklik Durumları • Günlük Gereksinim • Kullanılışı • 2. Tiamin • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi • Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları • Kullanılışı • 3. Riboflavin • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi • Kullanılışı • 4. Piridoksin • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi • Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları • Kullanılışı • 5. Niasin ve Niasinamid • Farmakokinetik Özellikleri • Fizyolojik Önemi • Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları • Kullanılışı • 6. Pantotenik Asid • 7. Biotin • 8. Karnitin • Müstahzar Örnekleri •

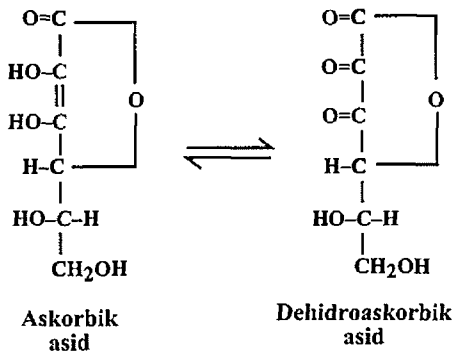
Bu grupta askorbik asid (C vitamini) ve B kompleksi vitaminleri olarak adlandırılan tiamin (B_1 vitamini), riboflavin (B_2 vitamini), piridoksin (B_6 vitamini), niasin (B_3 vitamini), kobalaminler (B_{12} vitamini), folik asid, biotin ve karnitin bulunur. B_{12} vitaminine ve folik aside anemi tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili olan XII. Bölümde değinilmiştir. Kolin ve inozitol, belirgin bir eksiklik durumu, total parenteral besleme dışında görülmeyen besin ögeleridir; vitamin olarak kabul edilmezler.

1. ASKORBİK ASİD (C VİTAMİNİ)

Askorbik asid yapıca, glukoza ve diğer altı karbonlu monosakkaridlere benzeyen bir ketolaktondur. İnsan ve diğer primatlarda ve kobaylarda vücutta sentez edilmediği halde, incelenen diğer memeli türlerinde glukozdan başlayarak L-gulonik asid üzerinden sentez edilir. Bu dönüşümü yapan enzim adı geçen türlerde bulunmaz.

Dokularda bir enzimin katalitik aracılığı olmadan bile kolayca **dehidroaskorbik aside** oksidlenir. Oksidlenme askorbik asid molekülündeki enodiol grubunun diketo grubuna dönüşmesi ve doymamış bağın doymuş hale gelmesi suretiyle olur. Bu özelliği nedeniyle askorbik asid indirgeyici nitelik gösterir; dehidro şekline dönüşmesi molekül başına iki hidrojen atomunun serbest kalmasına neden olur. Dehidroaskorbik asid ortamda iki hidrojen atomu almak suretiyle kolaylıkla askorbik aside indirgenir. Bu kimyasal özelliklerinden dolayı, askorbik asid ve dehidroaskorbik asid vücut sıvılarında denge halinde bulunurlar ve birbirine kolayca dönüşürler; böylece **redoks** niteliği gösterirler. İki şekil de aynı derecede fizyolojik etkinlik gösterir.

Askorbik asid en fazla limon, portakal ve greyfrut gibi turunçgil meyvelerde bulunur. Yeşil yaprak şeklindeki sebzeler (özellikle marul, ıspanak ve maydanoz), domates, kuşburnu bitkisinin meyvesi, yeşil biber, lahana, brokoli, üzüm, çilek, böğürtlen, kavun, karpuz, muz ve taze patateste de vardır. Doğal portakal suyunun ml'sinde yaklaşık 0.5 mg askorbik asid bulunur. Piyasada nektar ve benzeri adlarla satılan paketlenmiş portakal suları dilüe edilmiştir ve daha az C vitamini içerir. Hayvansal besinlerin askorbik asid kaynağı olarak önemi yoktur.



Askorbik asid **Dehidroaskorbik asid**

Vitaminler içinde kimyaca **en labil olan vitamin türüdür.** Ortamın asid olması askorbik asidin dayanıklılığını artırır. Askorbik asid içeren bitkisel ürünlerin bayatlaması, ısıya ve havaya maruz kalması ve doğranması vitamin içeriğinin azalmasına neden olur. Madeni kaplardan pişirme suyuna eser miktarda geçebilen bakır ve diğer metaller de askorbik asidin parçalanmasını kolaylaştırırlar. Uygun şekilde konserve edilmiş sebzeler, içlerindeki askorbik asidin önemli bir kısmını koruyabilirler.

Farmakokinetik özellikleri

Askorbik asid mide-barsak kanalından doyurulabilir bir transport olayı ile kolayca absorbe edilir. Barsaktan absorpsiyonu ile ilgili mekanizma doygunluk gösterdiği için biyoyararlanımı non-lineerdir. Bir kerede alınan miktar 1 g'nin altındaysa biyoyararlanım tam veya tama yakındır; 1 g dozda absorpsiyon oranı yaklaşık % 75'tir ve bunun üzerindeki dozlarda ters orantılı bir şekilde biyoyararlanım giderek daha da düşer.

Hücrelerin içi dahil vücutta geniş bir alana dağılır. Vücutta depolanır. Plazmadaki konsantrasyonu 1 mg/dl dolayındadır. Kanda lökositlerin ve trombositlerin içinde plazmadakinden çok daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Lökositlerin askorbik asid içeriğinin ölçülmesi, bu vitaminin eksikliğinin tanısında ve izlenmesinde test yöntemi olarak kullanılır. Santrifüj edilmiş kanın dipteki lökosit tabakasındaki askorbik asid miktarının 100 ml kan başına 0.1 mg'den aşağı düşmesi skorbütü kanıtlayan bir bulgu olarak kabul edilebilir. Günde 75 mg veya daha yüksek dozlarda C vitamini verildiğinde vücut bu vitamin bakımından doymuş hale gelir. Doygunluk halinde plazmadaki C vitamini konsantrasyonu yaklaşık 1.4 mg/dl veya bunun üstündedir. Böbreklerden itrahında, tıpkı glukoz için olduğu gibi eşik değer söz konusudur ve bu **eşik değer** yukarıda belirtilen doygunluk konsantrasyonuna aşağı yukarı eşittir. Bu konsantrasyonun üstünde böbrek proksimal tübüllerinde reabsorpsiyon maksimumu aşılmış olur, glomerüllerden süzülen askorbik asidin fazlası geri emilemez ve idrarla hızlı bir şekilde atılır. Bu nedenle vitaminin fazla dozda verilmesinin bir yararı olmaz. İki hafta süreyle

gönüllü bireylere günde ağızdan 3 g doz askorbik asid verildiğinde bunun % 90'ının değişmemiş askorbik asid şeklinde ve % 6'sının dehidroaskorbik asid şeklinde idrarla atıldığı saptanmıştır; bunun yanı sıra günde ortalama 31 mg C vitamini kaynaklı oksalik asidin idrarla atıldığı bulunmuştur.

Yukarıda belirtilen aşırı dozda alınma durumu hariç, C vitamininin vücuttan eliminasyonu yavaştır. Normal durumda vücuttan eliminasyonunun **yarılanma ömrü yaklaşık 16 gün** olarak hesaplanmıştır. Bu durum ve C vitamininin depolanması, diyette C vitamini eksikliği olduğunda, skorbüt belirtilerinin niçin geç ortaya çıktığını açıklar. Askorbik asid karaciğerde kısmen oksalik aside dönüştürülür ve idrardaki oksalatın bir kısmından sorumludur. Kısmen, sülfatlanmak suretiyle metabolize edilir; askorbik asidin sülfat metabolitinin fizyolojik önemi olması olasıdır.

Fizyolojik önemi ve eksiklik durumları

Yukarıda belirtilen kimyasal özelliği nedeniyle askorbik asidin kendi başına redoks sistem oluşturduktan başka, diğer redoks sistemleri ile birlikte (glutatyon, sitokrom c, piridin nukleotidleri ve flavin nukleotidleri ile kenetlenmiş olan redoks sistemleri gibi) hücrelerde oksidlenme-indirgenme olaylarında rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak vücutta redoks sistemlerinin çeşitliliği ve sadece askorbik asidin rol oynadığı sisteme kısıtlı kalmaması, bu vitaminin sözü edilen temel etkisinin önemini azaltır. Askorbik asid hematopoietik dokuda, tetrahidrofolik asidin oksidlenmeden kalmasını sağlar. İnce barsakta demir absorpsiyonunu artırır.

Askorbik asid, **ekstraselüler sıvıda bulunan en önemli antioksidan maddedir.** Hücrelerin içinde de antioksidan etkinlik gösterir. Superoksid anyonunu, hidrojen peroksid, hipoklorit, hidroksil radikali, peroksil radikalleri ve singlet oksijeni güçlü bir şekilde bağlayarak inaktive eder. Plazma lipidleri ile yapılan incelemeler, peroksil radikali oluşmasını indükleyen maddelerin yaptığı lipid peroksidasyonunu inhibe eden en önemli plazma komponentinin askorbik asid olduğunu göstermiştir. Böylece biyomembranları ve DNA'yı **peroksidatif zedelenme**den koruyabilir. Ayrıca tokoferol'un antioksidan etkinliğini güçlendirir. Folik asidin, tetrahidrofolik aside ve midede non-hem ferrik demir'in ferro demire indirgemesine katkıda bulunur.

C vitamininin diğer bir önemli fonksiyonu, **belirli hidroksilasyon** ve **amidasyon reaksiyonalarının koenzimi** olmasıdır. Bu özelliği nedeniyle aşağıda belirtilen kolajen sentezinde, ksenobiyotiklerin mikrozomal metabolizmasında, hemoglobin sentezinde, nörohipofiz hormonlarının biyosentezinde ve olasılıkla adrenal korteksteki steroid hormon biyosentezinde rol oynar.

Kolajen sentezi: Bağ dokusu, kemik, kıkırdak ve dentin dokuları gibi mezenşimal kaynaklı dokuların matriksinin oluşumu ve normal durumda kalabilmeleri için askorbik asid gereklidir. Bu vitaminin sayılan dokuların yapımı ve sağlıklı durumlarını sürdürmeleri ile ilgili temel etkisinin, kolajen sentezindeki rolünden ileri gelmesi olasıdır. Askorbik asidin bu sentezdeki rolünü, kolajen öncüllerinin (prekürsörlerinin) moleküllerindeki prolin ve lizin rezidülerini hidroksiproline ve hidroksilizin'e dönüştürmek suretiyle yaptığı sanılmaktadır. Kapiler endotel hücrelerinin birbirine bağlanmasını ve perikapiler matriksin oluşmasını da sağlar.

Askorbik asid **yara nedbeleşmesi**ni hızlandırır; bu nedenle ağır yanıklardan ve travmalardan sonra lezyonların düzelmesini çabuklaştırır.

Strese karşı reaksiyonla ilgisi: Askorbik asidin oldukça fazla miktarda bulunduğu ve miktarının fonksiyonla ilgili değişme gösterdiği bir doku, adrenal bezin korteksidir. ACTH tarafından bu yapının stimülasyonu ve steroidojenezin artması, bezde askorbik asid konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Deney hayvanlarına bakteriyel toksinler injekte edildiğinde adrenal korteksindeki vitaminin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir.

Bu gözlemlere dayanarak askorbik asidin ağır infeksiyon ve diğer stres hallerinde strese karşı hormonal reaksiyonun oluşmasında katkısının bulunduğu ileri sürülmüştür.

Deney hayvanlarında ACTH injeksiyonundan sonra adrenal korteksinde askorbik asid miktarının azalması eskiden ACTH için biyoesey testi olarak kullanılırdı.

C avitaminozu: Besinde C vitamininin uzun süren eksikliği **skorbüt** (scurvy) adı verilen hastalığa neden olur. Bu hastalıkta **temel bozukluk**, yukarıda sayılan mezenşimal kaynaklı dokularda kolajen yapımının azalması ve yıkımının artmasıdır. Buna bağlı olarak kapiler frajilitesinde artma, peteşiler, ekimoz, doku içine kanama (hematom), dişlerin gevşemesi ve dökülmesi, diş etlerinde kanama ve iltihap, ciltte perifoliküler hiperkeratoz, kemiklerde epifizin kalsifikasyonunun durması ve şişkinleşmesi, periostal kanamalar, kemiklerin kolayca kırılabilmesi, anemi ve yara nedbeleşmesinin gecikmesi gibi bozukluklar görülür.

Yukarıda sayılan belirtilerden başka, C vitamini eksikliğinde kemik rezorpsiyonu artar; çocuklarda **kemiklerin gelişmesi bozulur.** Kas ve eklem içine kanamalar olur. Normositik veya makrositik anemi gelişebilir. Skorbüt tedavi edilmediği taktirde konvülsiyonlara, koma ve ölüme yol açar.

Günlük gereksinim

Bebekler doğduklarında genellikle yeterli miktarda askorbik aside sahiptirler. Anne sütü, annenin yeterli beslenmesi koşuluyla, hayvansal sütlerdekinin birkaç katı vitamin içerir (litrede 30-55 mg). Anne sütü ile beslenen bebeklerde vitamin eksikliği meydana gelmesi olasılığı düşüktür. İnek sütünde C vitamini yok denecek kadar az seviyededir. İnek sütü ve mamalar ile beslenen bebelerde ilave C vitamini verilmediği ve sebze ve meyve içeren mamalara geçilmediği takdirde zamanla askorbik asid eksikliği belirtileri ortaya çıkabilir. Bunun için adı geçen

maddelerle beslenen bebeklerde veya yeterli miktarda süt veremeyen annelerin sütü ile beslenen bebeklerde günde 35 mg C vitamini verilmesi tavsiye edilir. Türkiye'deki tavsiye edilen rasyonu 90. Konuda gösterilmiştir (bkz. Tablo 90.3).

Erişkinlerde günlük gereksinimin 75-90 mg kadar olduğu kestirilmiştir. C vitamini barsaktan kolayca absorbe edilir. Vücutta depolanır ve bu deponun boşalması (deplesyonu) yavaş olur. Erişkin denekler üzerinde, C vitaminden fakir (günde 1 mg veya daha az) diyet vermek suretiyle yapılan denemeler, skorbüt belirtilerinin **dört aydan evvel ortaya çıkmadığını** göstermiştir. Bu latent süre içinde plazmadaki askorbik asid düzeyi çok önceden sıfıra inmiştir. İlk görülen belirtiler, kıl foliküllerinde hiperkeratoz ve genişleme olmuştur. Altıncı aydan sonra foliküller çevresinde kanama ve yedinci aydan sonra dişeti bozuklukları ortaya çıkmaya başlamıştır; cilt üzerinde yapılan deneysel insizyonların nedbeleşmesinin geciktiği saptanmıştır. Bu deneylerde günde 10 mg askorbik asid verilmeye başlandığı zaman bozuklukların çoğunun 1-2 haftada, dişeti bozukluklarının ise çok daha sonra kaybolduğu gözlemlenmiştir.

Gebelik ve laktasyon halleri ile ağır infeksiyon, travma ve cerrahi girişim gibi **stres hallerinde ve hipertiroidizmde** günlük gereksinimi artar. Erişkinlerde günlük C vitamini rasyonu 75-90 mg olarak saptanmıştır; bu, yüksek bir değerdir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperkalemiyi önlemek için potasyumdan zengin sebze ve meyvelerin diyetten çıkarılması, bu besinler genellikle C vitaminden zengin oldukları için vitamin eksikliğine neden olabilir.

Kullanılışı

Askorbik asid müstahzarları tablet, draje, damla, efervesan tablet ve ampul şeklindedirler. Bu farmasötik şekiller içinde bazı müstahzarlarda 1 gram kadar askorbik asid veya sodyum askorbat bulunması gereksizdir. Yukarıda belirtildiği gibi günde yaklaşık 75 mg doz askorbik asid, doygunluk sağlar ve daha fazlası böbreklerden hızlı atılır; ayrıca bir kezde ağızdan alman doz aşırı ise biyoyararlanım oranı azalır.

Skorbütün önlenmesi ve tedavisi: Askorbik asidin vitamin olarak yani özgül, biricik rasyonel kullanılış yerini oluşturur. Skorbütlü erişkinlerde günde 4-5 kez ağızdan 100 mg dozunda kullanılır; tedavi süresi 5-7 gündür. Bundan sonra diyet yeterli miktarda askorbik asid içerecek şekilde ayarlanır ve günde 10 mg'lık idame dozunda ilave askorbik asid (suplemantasyon) verilir. Bu doz tedavi amacıyla da kullanılabilir; fakat iyileşme yukarıda belirtilen dozda yapılan tedaviye oranla daha geç olur.

Üst solunum yolları infeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi: Bu konuda oldukça fazla sayıda ve kontrollu nitelikte denemeler yapılmıştır. Bazı denemeler askorbik asid tedavisinin, nezle ve grip gibi durumlarda hastalığın süresini kısalttığını ve bazı semptomlarını hafiflettiğini göstermiş ise de bunun doğru olmadığını gösteren bulgular da vardır. Bu nedenle söz konusu durumlarda **tedavi edici değerinin olmadığı** genellikle kabul edilir; **profilaksi sağladığı iddiası** da yeterli dayanaktan yoksundur.

İdrarın asidleştirilmesi: Bazı bazik ilaçlarla zehirlenme durumlarında onların böbrekten itrahını hızlandırmak için ağız yolundan günde 2 g dozunda askorbik asid vermek suretiyle idrar belirgin şekilde asidleştirilebilir. Aynı işleme idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde de başvurulabilir.

Methemoglobinemi: İdiyopatik veya ilaç ya da diğer kimyasal etkenlere bağlı methemoglobinemilerin tedavisinde tek başına veya **metilen mavisine** yardımcı olarak askorbik asid kullanılır. Bu kullanılış yerinde askorbik asidin indirgeyici özelliğinden yararlanılır; methemoglobin bu ilaç tarafından hemoglobine dönüştürülür. Bu indikasyonda askorbik asid 0.5-1 g i.v. dozunda kullanılır; ağız yolundan günde 0.3-0.5 g verilmek suretiyle tedaviye devam edilebilir. Ağır durumlarda daha güçlü indirgeyici etkisi olan metilen mavisi kullanılmalıdır.

Yanıkların tedavisi: Ağır yanıklardan sonra yaraların nedbeleşmesinin hızlandırılması için günde 150-250 mg doz askorbik asid kullanılabilir.

Diğer kullanılış yerleri: Askorbik asid, α-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan vitaminlerin, yaşlanmaya bağlı gözde **katarakta ve makula dejenerasyonuna** karşı koruma sağladığını gösteren bulgular elde edilmişse de bunlar, söz konusu amaçla bu vitaminlerin kullanılmasını tavsiye etmek için yeterli değildir.

Yan tesirleri: Askorbik asid, yan tesirleri oldukça az olan bir ilaçtır. Fazla miktarda (günde 2 g'nin üstünde) alındığında diyare ve karın ağrısı yapabilir. Yüksek dozla tedavi sırasında idrarda **oksalat itrahı artar** (oksalüria); idrarın asidleşmesi oksalatın ve sistin'in çökmesine neden olur. Bu durum oksalat nefrolitiyazisi olgularında istenilmeyen bir durumdur. İdrarın asidliği önlense de oksalat taşı oluşmasına neden olabilir. Demir absorpsiyonunu artırır; hemokromatoz, talasemi veya sideroblastik anemisi olan hastalarda bu nedenle sakıncalıdır. Eritrositlerinde **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği** olanlarda hafif hemoliz yapabilir. İdrarı asidleştirmesi diğer ilaçlarla etkileşmesine neden olabilir (bkz. 11. Konu). Aşırı dozda sistemik asidoz yapabilir.

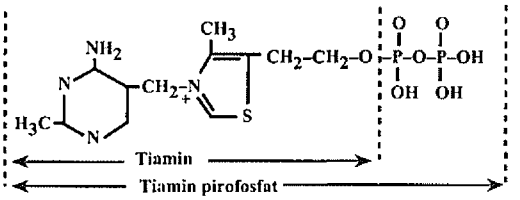
Yüksek dozda askorbik asid ile tedavi gören gebelerden doğan bebeklerde skorbüt oluşmasının kolaylaştığı saptanmıştır. Bu olay bebeğin intrauterin yaşam sırasında yüksek konsantrasyonda askorbik aside adapte olmuş olmasına bağlıdır. Uzun süre yüksek dozda askorbik asid alan erişkinlerin de bu vitamine adapte oldukları ve bu gibi kimselerde, günlük mutad miktarda vitamin almaya başladıklarında skorbüt oluşabildiği bildirilmiştir.

İdrarda askorbik asid bulunduğunda bakırın indirgenmesi esasına dayanan glukozüri testleri yanlış pozitif sonuç verir. Fazla miktarda bulunduğunda, glukoz oksidazı inhibe ettiği için bu enzimle yapılan glukozüri testlerinin de yanlış negatif sonuç vermesine neden olur.

Yüksek dozda askorbik asid hafif **hemakromatozlu hastalara** verilirse, kardiyomyopati yapar; bunun nedeni, hücrenin demir deposunun fazla olduğu durumlarda askorbik asidin antioksidan değil, prooksidan etki yapmasıdır.

2. TİAMİN

Kimyasal yapısı bakımında bir metilen köprüsü ile birbirine bağlanmış ve sübstitüe edilmiş pirimidin ve tiazol halkası içeren bir bileşiktir. Doğal olarak sentez edilen maddeler içinde tiazol halkası içeren tek maddedir. Isıya dayanıksızdır; özellikle kalevi ortamda çabuk parçalanır. Yiyecek olarak kullanılan bütün bitkilerde ve hayvansal dokularda az da olsa bulunur. Tane halindeki hububat türlerinin (pirinç ve buğday tanesi gibi) özellikle kabuk (kepek) veya botanikteki deyimiyle perikarp kısmında görece fazla bulunur. Bu taneler veya unlar kepekten arıtılırsa tiamin içerikleri önemli ölçüde azalır. Karaciğer ve et içinde az miktarda bulunur. B vitaminlerinin çoğu gibi tiamin de maya içinde oldukça fazla miktarda vardır. Beyazlatılmış (kepeksiz) undan yapılmış ekmek, makarna ve benzeri besinlerin azalan tiamin içeriğini telafi etmek için bunların içine tiamin katılması tavsiye edilir. **Vitamin bakımından zenginleştirme** denilen bu yöntem bazı ülkelerde rutin olarak uygulanmaktadır.



Tiamin ve tiamin pirofosfat

Farmakokinetik özellikleri

Tiamin duodenumdan ve ince barsağın yukarı kısmından kendine özgül doyurulabilir bir transport olayı ile absorbe edilir. Besin içindeki vitaminin bir kısmı absorbe edilmeden feçesle atılır. Tiaminin, alil veya propil disülfür türevleri ile diasetil türevi barsaktan daha fazla absorbe edilir. Kalın barsaktan absorbe edilmediğinden, barsak florasındaki bakterilerin sentez ettiği tiaminin bir yararı yoktur. Alkolizm ve folik asid eksikliği tiamin absorpsiyonunu azaltır. Günde minimal gereksinmeye uyan miktarda tiamin alındığında, eliminasyonu, önemsiz derecededir. Fazla miktarda alındığında ise vücutta tutulmaz, değişmemiş tiamin veya pirimidin içeren metabolitler halinde böbreklerden itrah edilir. Tiamin eksikliği halinde, dışardan injeksiyonla verilen tiamin dozunun normal bir kimsede tutulana oranla daha büyük bir yüzdesi vücutta tutulur; idrarla atılma oranı azalır. Bu bulgu tiamin eksikliğinin tanısı için kullanılan **tiamin yükleme testi**nin esasını oluşturur.

Fizyolojik önemi

Tiamin vücutta ATP'ye bağımlı pirofosfotransferaz tarafından fosfatlanmak suretiyle **tiamin difosfat (diğer adıyla tiamin pirofosfat)**'a dönüşür. Tiaminin aktif şeklini oluşturan bu madde, aktive edilmiş asetaldehid gruplarının bir molekülden bir başkasına transferini sağlayan enzimlerin koenzimi olarak işlev yapar ve vücutta karbonhidratların ara metabolizmasında önemli rol oynar. Başlıca aşağıdaki olayların meydana gelmesini sağlar: (i) **α-Keto asidlerin (piruvat ve α-ketoglutarat gibi) oksidatif dekarboksilasyonu.** Bir mülti-enzim kompleksi olan **piruvat dehidrojenaz kompleksi** tarafından katalize edilen bu olay sonunda piruvattan **laktat** oluşur. Benzer bir tiamin pirofosfatlı enzim, α-ketoglutarat'ın dekarboksilasyonu sonucu süksinil KoA'ya dönüşmesini ve ayrıca lösin, izolösin ve valin gibi dallanmış zincirli amino asidlerin -ketokarboksilat türevlerinin oksidatif dekarboksillenmesini sağlar. (ii) **Glukozun direkt oksidasyonunda (pentoz fosfat veya heksoz monofosfat şantında) rol oynayan transketolaz enziminin aktivasyonu.** Bu olay sonucu pentoşekerlerden gliseraldehid-3-fosfat oluşur. Adıgeçen metabolik şant, hücrede NADPH oluşmasına katkıda bulunur.

Tiamin eksikliğinde yukarıda belirtilen iki çeşit olay yavaşlar veya durur ve hücrelerde substratlar dönüşüme uğramadığı için birikir. Bu arada hücrelerde **piruvat birikir.** Laktat azalır ve plazmada piruvat/laktat oranı yükselir; ayrıca pentoşekerler ve dallanmış-zincirli aminoasidlerin -ketokarboksilat türevleri birikir.

Günlük gereksinim ve eksiklik durumları

Günlük tiamin gereksinimi başlıca iki faktöre bağımlı olarak değişir: (i) Metabolizma hızı ve günlük kalori alımı: Ağır iş yapma, sportif etkinlik, hipertiroidizm, ateşli hastalıklar, gebelik ve laktasyon gibi bazal metabolizmanın yükseldiği ve karbonhidrat metabolizmasının hızlandığı durumlarda tiamin gereksinimi artar. Günlük kalori alımının her bir bin kilokalorisi yaklaşık 0.5 mg tiamin gereksinimi yaratır. Gebelik ve laktasyon halinde normal gereksinmeye ilave olarak günde 0.3 mg tiamin alınması gerekir. (ii) Kalori alımında artma olmaksızın günlük diyet içindeki karbonhidrat oranının artması ve günlük kalori gereksiniminin karbonhidratlar veya alkolle karşılanması: Bu durumlarda da tiamin gereksinimi artar. Protein veya yağdan zengin diyetle beslenme ise tiamin gereksinimini azaltır. Parenteral olarak glukozla beslenen hastalarda da tiamin gereksinimi artmıştır. Kişi başına alkol tüketimi yüksek olan ülkelerde alkollü içkilere tiamin katılması önerilmiştir.

Normal bir erişkinde **günlük tiamin gereksinimi** yukarıdaki koşullara göre değişkenlik göstermek üzere ortalama 1.0-1.5 mg kadardır. Tiamin eksikliğine bağlı **patolojik bozukluklar:** (i) besin içinde tiaminin yetersiz miktarda olması sonucu **primer olarak** meydana gelebilir, (ii) yukarıda sayılan durumlarda olduğu gibi gereksinimin artmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir veya uzun süren kusma, gastrektomi, mide karsinomu, pilor tıkanması ve kronik ishal durumunda olduğu gibi, absorpsiyonun azalması sonucu gelişebilir; bu durumlarda gelişen eksiklik **sekonder nitelikte**dir.

Alkolizm hem primer ve hem de sekonder nitelikte tiamin eksikliğine yol açan önemli bir faktördür (bkz. 61. Konu). Alkoliklerde iştahın azalması ve günlük kalori gereksiniminin önemli bir bölümünün etil alkol şeklinde karşılanması bir yandan vitamin alımını azaltırken, öte yandan vitamin gereksinimini artırır.

Eksiklik halinde en belirgin bozukluk, **periferik sinir sisteminde** görülür. Santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve mide-barsak kanalında da organik ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkar. Hafif eksiklik halinde veya ağır bir eksikliğin başlangıcında çabuk yorulma, irritabilite, bellek zayıflaması, uyku bozukluğu, ağrı, iştahsızlık, sindirim bozukluğu ve konstipasyon görülür.

Eksikliğin belirgin şekline **beriberi** adı verilir. Bu sendrom en fazla bozulan sisteme göre **dört şekilde olur:**

(i) Kuru beriberi: Duyusal ve motor sinirleri ilgilendiren polinörite bağlı belirtiler ön plandadır. Özellikle ait ekstremitelerde ağrı ve paresteziler gelişir; bacak kaslarına basıldığında ağrı duyulur ve bu kasları ilgilendiren kramplar olur. Refleksler ve vibrasyon duyusu azalır veya kaybolabilir. İleri dönemde üst ekstremitede de benzer belirtiler başlar.

(ii) Yaş beriberi: Kalp ve damarlardaki bozukluk ön plandadır. **Yüksek debili konjestif kalp yetmezliği** ve buna bağlı olarak yaygın ödem (özellikle akciğerlerde ve bacaklarda) ile assit oluşur. Hastalığın başlangıcında periferik damarlarda yaygın arteriyoler vazodilatasyon vardır; kalp yetmezliği oluştuğunda cilt damarlarında vazokonstriksiyon oluşur. Beslenme yetersizliğine bağlı beriberide **sağ kalp yetmezliği** egemenken, olduğu halde, alkoliklerde gelişen beriberide sol kalp yetmezliği egemendir. Her iki durumda da yetmezlik ilerlediği takdirde kombine yetmezlik gelişir.

(iii) Beyin beriberisi (Wernicke ensefalopatisi veya sendromu): Beyinde organik bozukluğa bağlı olarak progresif ataksi, spastik parapleji, dil ve göz kaslarında felç, mental konfüzyon ve Korsakoff psikozunda görülenlere benzer bellek bozuklukları ortaya çıkar. Koma ve ölümle sonuçlanabilir. Çiğ balık eti (tiamini yıkan tiaminaz içerir) ile beslenen, hayvanat bahçesi tilkilerinde meydana gelen "Chastek felci"nde beyinde oluşan fokal lezyonlar Wernicke ensefalopatisindeki lezyonlara çok benzer.

(iv) İnfantil beriberi: Tiamin eksikliği olan annelerin sütü ile beslenen bebeklerde ilk yaş esnasında görülen kalp yetmezliği ve nörolojik bozukluklarla kendini gösteren bir beriberi çeşididir. Tedavi edilmezse ölümcül olabilir.

Yukarıdaki bozukluklar tiamin eksikliğinden başka oldukça çeşitli nedenlere bağlı olarak da meydana gelebilir. Tiamin eksikliğine bağlı olanlar, tiamin tedavisine hızla yanıt vermeleri ile, diğer nedenlere bağlı olanlardan ayırt edilirler. **Gelişmemiş ülkelerde** beriberi nedeni genellikle yetersiz beslenmedir, **gelişmiş batı ülkelerinde** ise alkolizmdir. Alkol direkt kardiyotoksik etkisiyle de konjestif kalp yetmezliği yapabilir (bkz. 61. Konu). Alkoliklerdeki beriberi, biranın diğer içkilere göre daha fazla karbonhidrat içermesi nedeniyle, özellikle bira içenlerde görülür.

Beriberinin tanısına yarayan basit bir test yoktur. Görece basit sayılan serum piruvat/laktat oranının saptanmasına dayanan test yanıltıcı olabilir. En güvenilir test eritrositlerin in vitro transketolaz etkinliğinin ölçümü esasına dayanan **transketolaz testidir.** Kalp kateterizasyonu sırasında i.v. tiamin injeksiyonundan sonra periferik damar rezistansının artması kalp yetmezliğinin beriberiye bağlı olduğunu gösterir.

Kullanılışı

Tiamin gereksiniminin arttığı hallerde beriberiden korunmak için ve bu hastalık geliştiğinde onun tedavisi için kullanılır.

Beriberiye öncülük eden hafif belirtilere karşı günde ağızdan 10-20 mg dozda verilir. Beriberili hastaların tedavisi için ilk günlerde günde iki kez 50-100 mg i.v. dozda ve daha sonraki günlerde i.m ve son olarak oral yolla aynı dozda tiamin verilir. Tedaviye hastalık belirtileri geçene kadar devam edilir; genellikle 4-6 haftalık uygulama yeterli olur.

Alkolik hastalarda alkole maruz kalma, kötü beslenme zemini üstünde belirgin hipoglisemi ve komaya neden olabilir. Bu durumda i.v. 50 g glukoz infüzyonu uygulanır; birlikte tiamin injeksiyonu yapılmadığı takdirde bu uygulama söz konusu hastalarda, birlikte tiamin injeksiyonu yapılmadığı takdirde Wernicke sendromunu tetikleyebilir. Bazı kliniklerde bilinmeyen nedene bağlı koma olgularında hipoglisemi olasılığının yüksekliği nedeniyle rutin olarak glukoz ve birlikte tiamin injeksiyonu yapılır.

Tiaminin önemli bir toksik tesiri yoktur. Ancak yüksek dozda i.v. verildiğinde hipotansiyon ve periferik dolaşım yetmezliği, karın ağrısı ve kusma yapabilir. Seyrek olarak, yüksek dozda intravenöz verildiğinde anafilaktik reaksiyona yol açabilir.

Gebelerde kötü veya yetersiz beslenme ya da gebelik kusması nedeniyle yeterli vitamin alamama sonucu gelişen **gebelik nöriti**, kuru beriberideki nörolojik belirtileri gösterir ve tiamin tedavisine yanıt verir. Aynı durum alkolik nöritinde de geçerlidir. Çocukluk çağının kalıtsal ve ölümcül bir hastalığı olan **subakut nekrotizan ensefalomyelopati** çok nedenli bir dejeneratif hastalıktır. Bazı olgularda, tiamin pirofosfatın sinir sisteminde tiamin trifosfata dönüşmesini katalize eden enzime karşı kanda dolaşan bir inhibitör bulunması patojenezinde rol oynar; bu olgular tiaminle uzun süreli tedaviye iyi yanıt verirler.

Hiperemezis gravidarum (gebelik kusması) hastalarında kusma fazlaysa ve uzun sürerse intravenöz sıvı ve elektrolit replasmanı ve kimi zaman da besinsel destek gerekir. Bu patolojik durumda bazen Wernicke ensefalopatisi gelişebilir. Bunu önlemek için ek tiamin verilir.

3. RİBOFLAVİN

Molekülünde D-ribitol bağlanmış üç halka içeren ve sarı-yeşilimsi fluoresans gösteren ısıya dayanıklı bir pigmenttir. Görülür ışığa maruz kaldığında çabuk parçalanır.

Süt ve sütün fermantasyonu ile elde edilen besinlerde (peynir ve yoğurt gibi) fazlaca bulunur. Sütün pastörizasyonu uygun şekilde yapılmadığı takdirde veya süt şişe içinde ışığa maruz kaldığında içindeki riboflavin önemli ölçüde parçalanabilir. Fermentasyon yapan anaerobik bakteriler oldukça fazla riboflavin sentez ederler. Maya oldukça fazla riboflavin içerir. Karaciğerde, böbrek, kalp ve et içinde de bulunur. Bitkisel besinler içinde (hububat türleri hariç) az miktarda, fakat yaygın olarak bulunur.

Farmakokinetik özellikleri

İnce barsağın üst kısmından doyurulabilir bir transport mekanizmayla absorbe edilir. Suda çözünürlüğü nispeten azdır. Vücutta önemli ölçüde depo edilmez. Metabolizma şekli iyi aydınlatılmamıştır. Büyük kısmı vücutta değişmeden böbrekten hızlı bir şekilde itrah edilir; itrahı kısmen tübüler salgılama suretiyle olur.

Fizyolojik önemi

Vücutta çeşitli maddelerin ara metabolizmasında rol oynayan ve **flavoproteinler** denilen çok sayıda enzimin, koenzim kısmını oluşturur. Aktif şekli, **riboflavin fosfat (diğer adıyla flavin mononukleotid, FMN)** ve **flavin adenin dinukleotittir (FAD)**. Birinci türev, Warburg'un sarı enziminin, sitokrom C redüktazın ve L-amino asid dehidrojenazın koenzimidir, ikincisi ise yağların oksidasyonunda ilk basamağı katalize eden asil-koenzim A dihidrojenaz enziminin koenziminin bir bölümünü oluşturur; ayrıca D-amino asid dehidrojenaz, ksantin oksidaz ve diğer bazı enzimlerin koenzimidir. Riboflavin ve FAD'nin, barsakta besin içindeki çinkonun çözünürlüğünü ve absorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir; bu olayın fizyolojik önemi belli değildir.

Günlük gereksinim ve eksiklik halleri

Günlük minimal gereksinim tiaminde olduğu gibi metabolizma hızına ve günlük kalori alımına bağımlı olarak değişir. Minimal miktarın günde 1000 kilokalori başına yaklaşık olarak 0.3 mg olduğu kestirilmiştir. **Tiamin gereksinimi**nin arttığı durumlarda riboflavin gereksinimi de artar.

Eksikliği en sık görülen vitaminlerden biri olarak kabul edilir, fakat eksiklik belirtileri oldukça hafif ve selim bozukluklar şeklindedir. Bazen tiamin eksikliğine bağlı bozukluklarla birlikte ortaya çıkarlar. Riboflavin eksikliğinin ilginç bir şekli, hiperbilirubinemi tedavisi için **fototerapi yapılan yenidoğanlarda,** vücuttaki vitaminin ışıkla yıkımının artması sonucu oluşan riboflavin eksikliği belirtileridir.

Eksiklik halinde başlıca aşağıdaki yerlerde lezyonlar oluşur:

(i) **Ağız ve dil (orolingual) lezyonları:** Dudakların birleştiği köşelerde mukoza iltihaplanır (keilit). Dil ve yanak mukozasında Candida infeksiyonuna bağlı perleş adı verilen beyaz benekler şeklindeki lezyonlar ve diğer stomatit belirtileri ortaya çıkar. Glossit gelişebilir. (ii) **Göz:** Korneada vaskülarizasyon ve iltihap oluşur. (iii) **Seboreik dermatit:** Burun, nazolabiyal kıvrım, göz kapakları, kulak kepçesi, skrotum ve vulva üzerinde, ciltte pullanma ve yağlanma gibi seboreik dermatit belirtileri, kızarma ve folikülit meydana gelir.

Böbreklerde **eritropoietin yapımı**nın azalması nedeniyle anemi gelişebilir.

Kullanılışı

Eksikliğine bağlı bozuklukların önlenilmesi için günde 2-4 mg verilmesi yeterlidir. Bu bozuklukların tedavisi için ise günde ağızdan 10-30 mg dozda verilir. Parenteral yoldan da verilebilir; ancak eksiklik belirtileri fazla ciddi olmadığı için bu yoldan kullanılması genellikle gerekmez. Riboflavin avitaminozuna, genellikle diğer **B vitaminlerinin** eksikliği de eşlik ettiğinden tedavide riboflavin ile birlikte diğer B kompleks vitaminleri de verilmelidir. Zaten tek başına riboflavin içeren müstahzarların bulunmaması da böyle bir uygulamayı zorunlu kılar.

Yüksek doz kullanımına bağlı insanlarda herhangi bir önemli sağlık sorunu bildirilmemiştir. Ancak idrarda renk değişimi (parlak sarımtırak renkte idrar) görülebilir.

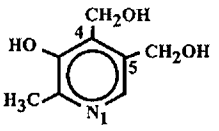
4. PİRİDOKSİN

Hidroksillenmiş ve iki metilalkol grubu bağlanmış bir piridin türevidir. Besinler içinde ve vücutta piridoksin fosfat ve kısmen de aktif türevleri olan **piridoksal 5'-fosfat** ve **piridoksamin fosfat** halinde bulunur. Besinlerde ayrıca piridoksin glikozid halinde de bulunur. Buna göre genel bir sınıflama yapmak gerekirse, piridoksal ve piridoksamin esas olarak hayvansal ürünlerde, piridoksin ise bitkilerde bulunur.

Maya ve hububat (buğday ve mısır gibi) içinde görece fazla miktarda piridoksin ve türevleri mevcuttur. Yeşil yaprak şeklindeki sebzelerde, süt ve yumurtada daha az miktarda bulunur. Barsak florasındaki bakteriler tarafından da sentez edilir ve bundan, absorbe edilerek yararlanılır.

Farmakokinetik özellikleri

Besinlerdeki **piridoksin fosfat ve diğer fosfatlanmış türevleri** barsakta önce defosforile edilir (fosfatsızlanır) ve sonra pasif difüzyonla kolayca absorbe edilir. Karaciğer hücrelerinde piridoksin, piridoksal ve piridoksamin; büyük ölçüde, aktif koenzim şekli olan **piridoksal 5'-fosfat'a** dönüştürülür. Ayrıca, piridoksal, inaktif bir metabolit olan 4-piridoksik aside oksidlenir ve bu metabolit idrarda piridoksin'in başlıca metabolitidir. Plazmadaki total piridoksin ve türevlerinin % 75'i 5'-piridoksal fosfat şeklindedir. Vücuttaki piridoksin ve türevlerinin çok büyük bir kısmı çizgili kaslarda toplanmıştır. Açlık veya ekzersiz yapılması kas "havuzu"ndaki piridoksin düzeyini düşürür. Karaciğerde kaslardakinin yaklaşık 1/40'ı kadar toplanmıştır.



Piridoksin

Fizyolojik önemi

Piridoksinin aktif koenzim türevi (formu) olan piridoksal 5'-fosfat, amino asidlerin absorpsiyon, metabolizma ve transportunda rol oynayan çok sayıdaki enzimin koenzim kısmını oluşturur. Birçok hücrede piridoksin, piridoksal ve piridoksamini aktif piridoksal 5'-fosfata dönüştüren enzimler bulunur. Söz konusu koenzimin biyolojik fonksiyonlar ile ilgili en önemli özellikleri amino asidlerin amino grubu ile **Schiff bazı oluşturmak** suretiyle kolayca bağlanabilmesidir. Bu temel özellikleri nedeniyle **amino asidlerin transaminasyonu, dekarboksilasyonu** ve **rasemizasyonu** piridoksinden türeyen koenzimin aracılığı ile katalize edilir. Bu koenzimi içeren enzimler vücutta **aşağıdaki olaylardan sorumludurlar:**

(i) Tirozin, L-dopa, 5-hidroksitriptofan, arjinin, glutamik asid ve diğer bazı amino asidlerin dekarboksilasyonu: Bu olaylarda piridoksal 5'-fosfat, kodekarboksilaz görevi yapar. İlk iki amino asidin dekarboksilasyonu katekolaminlerin sentezinde rol oynar; üçüncünün dekarboksilasyonu sonucu serotonin oluşur. SSS'deki bazı nöronlarda glutamat dekarboksilaz tarafından glutamik asidin dekarboksilasyonu sonucu önemli ve yaygın bir inhibitör mediyatör olan **GABA** meydana getirilir (bkz. 54. Konu). α-amino-β-ketoadipik asidin dekarboksilasyonu sonucu delta-aminolevulinik asid oluşturan dekarboksilaz da piridoksine bağımlıdır; bu olay **hem sentezi**nin ilk basamağını oluşturur.

(ii) Amino asidlerin transaminasyonu: Piridoksal fosfat bu olayı yapan enzimlerde kotransaminaz görevi yapar.

(iii) Triptofan metabolizması: Triptofanın bir minör metaboliti olarak vücutta oluşan **kinurenin ve türevleri** antranilik aside dönüştürülür. Bu dönüşümü yapan kinureninaz enziminin koenzimi olan piridoksal fosfattır. Antranilik asid ve türevlerinden **niasin** oluşur. Piridoksin eksikliğinde kinurenin; hidroksikinurenin ve ksanturenik asid halinde böbreklerden itrah edilir; bu metabolitlerin idrardaki miktarı önemli ölçüde artar. Ağız yolundan belirli miktarda (10 g) triptofan verilip idrarla atılan hidrosikinurenin'in ölçülmesi esasına dayanan triptofan yükleme testi bu vitamin eksikliğinin tanısına yarar. Piridoksin eksikliğinde **triptofandan niasin sentezi de bozulur.**

(iv) Kükürtlü amino asidlerin metabolizması: Serinin, metioninden kükürt transferi (transsülfürasyon) suretiyle **sisteine dönüşümünü** yapan enzim ile sisteinden veya **homosistein**den kükürdü koparan enzim de piridoksine bağımlıdır. Eksikliğinde homosistein'in yıkımı azalır ve kan düzeyi yükselebilir. Kapsamlı prospektif bir kohort çalışma "diyet ile yüksek miktarda folat ve B6 vitamini alımının koroner kalp hastalığı riskini azaltma ile ilişkisi olduğu"nu bildirilmiştir. Ancak bu ilişki, yapılan meta-analiz değerlendirmesi ile doğrulanamamıştır.

(v) Amino asidlerin absorpsiyon ve taşınması: Bu maddelerin barsaktan absorpsiyonu ve vücutta hücreler içine taşınması ile ilgili olaylarda piridoksin ve türevleri önemli rol oynarlar.

Diğer etkileri: Emziren kadınlarda süt salgılanmasını azaltabilir. Bu yan tesir, emzirme sırasında kanda yükselen prolaktin düzeyini düşürmesine bağlıdır. Piridoksinin, henüz aydınlatılmamış bir mekanizma ile, ön hipofizden **prolaktin salgılanmasını** inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu yan tesir, mültivitamin preparatları içindeki ufak dozdaki piridoksinle de ortaya çıkar. Gelişmiş ülkelerde, annelerin oldukça sık bir şekilde şikayet ettikleri bebeğe yeterince süt emzirememe durumuna, bu ülkelerde gebelik sırasında rutin olarak kullanılan mültivitamin preparatlarına gebelikten sonra da devam edilmesinin yol açtığı bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Parkinson hastalarında piridoksin'in **levodopa tedavisi üzerindeki bozucu etkisi**ne 69. Konuda değinilmiştir.

Piridoksal fosfat çeşitli **steroidal hormonların reseptör proteini** ile bağlanarak bu reseptörlerin konformasyonunu, steroid hormon bağlamasını ve ligand-reseptör kompleksinin DNA'ya bağlanmasını modüle eder. Final etkisi steroid reseptörü tarafından **özgül proteinlerin sentezi**nin indüklemesini baskı altında tutmak şeklindedir. Premenstrüel sendroma karşı etkili olduğu ileri sürülmüşse de sözü edilen sendromdaki etkinliğini incelemeye yönelik denemelerde pek etkili bulunmamıştır.

Piridoksal ve piridoksal fosfat eritrositlerde hemoglobin molekülüne bağlanırlar ve onun oksijene afinitesini değiştirirler; ancak bu olayın fizyolojik önemi halen belli değildir.

Diabetes mellituslu hastalarda serum piridoksin düzeyi normalden düşüktür. Bunlara yüksek dozda sürekli piridoksin verilmesi, diyabetlide uzun süre yükselmiş kan glukoz düzeyinin bir göstergesi olan eritrositlerdeki **glikozillenmiş hemoglobin (hemoglobin A1c) düzeyi**ni düşürür. Kan dışında dokulardaki proteinlerin non-enzimatik glikozillenmesinin, diyabete bağlı çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına katkıda bulunma olasılığı vardır. Ancak piridoksinin alyuvarlarda ve diğer yerlerde glikozillenmeyi azaltıcı etki yapmasının diyabet tedavisinde öneminin olup olmadığı bilinmemektedir. Piridoksin'in immün sistemin normal düzeyde çalışmasına katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar bulunmuştur.

Günlük gereksinim ve eksiklik durumları

Vücudun, barsak florasındaki bakteriler tarafından sentez edilen piridoksinden yararlanmasından dolayı, besin içinde alınması gereken günlük piridoksin miktarının kesinlikle saptanması zordur. Bu durum nedeniyle ve günlük gereksinimi oluşturan ufak miktardaki piridoksinin besinler içinde yeterinden fazla bulunması nedeniyle, nor-

mal koşullarda primer piridoksin gereksiniminin 1-2 mg kadar olduğu kestirilmiştir. Proteinden zengin diyet, metabolizmanın hızlanması ve gebelik günlük gereksinimini artırır. Kırmızı et bir piridoksin kaynağı olduğundan, kırmızı eti azaltanlar diğer bir kaynak olan sebze alımını artırmazlarsa eksiklik gelişebilir.

İzoniazid, hidralazin ve penisilamin, benserazid, karbidopa gibi ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda, bu ilaçların, piridoksal ile birleşerek **hidrazon oluşturması** ve piridoksal-hidrazonun itrahının hızlı olması nedeniyle piridoksin kaybının artması sonucu veya malabsorpsiyon halinde absorpsiyon azalması sonucu piridoksin eksikliği belirtileri ortaya çıkar. Çocuklarda genetik bozukluk sonucu piridoksine bağımlı enzimlerin yeterli derecede oluşmamasına bağlı eksiklik halleri tanımlanmıştır. Bu çocuklarda günlük minimal piridoksin gereksiniminin 10 mg kadar olduğu saptanmıştır. Hem eksikliği hem de fazlalığı periferik nöropatiye yol açabilir.

Piridoksin eksikliğinde **başlıca aşağıdaki bozukluklar** görülür: **(i) Periferik nörit:** Periferik sinirlerde protein metabolizmasının bozulmasına bağlıdır. **(ii) Hiperirritabilite ve konvülsiyonlar:** SSS'de inhibitör nöromediyatör olan GABA sentezinin azalmasına bağlıdır. **(iii) Hipokrom mikrositik anemi:** Hem metabolizmasının ve bunun sonucu hemoglobin sentezinin bozulmasına bağlıdır. Kanda demir konsantrasyonu yükselmiştir. **(iv) Cilt ve mukoza lezyonları:** Riboflavin eksikliğinde görülenlere benzerler.

Piridoksin eksikliğinin koroner arter hastalığı riskini artırdığı ileri sürülmüşse de bunun birlikte oluşabilecek folik asid eksikliğinden bağımsız olup olmadığı bilinmemektedir.

Kullanılışı

Piridoksin müstahzarları tablet, draje veya injeksiyonluk solüsyon (ampul) şeklinde bulunur.

Eksikliğine bağlı bozuklukların tedavisi ve profilaksisi: Primer ve sekonder eksiklik belirtilerinin düzeltilmesi için günde ağızdan 50-100 mg dozda verilir. İzoniazid ve benzeri anti-piridoksin etkili ilaçları alanlara periferik nörit ve konvülsiyon meydana gelmesini önlemek için günde 50-100 mg piridoksin verilmesi tavsiye edilir.

Bazı konjenital metabolizma bozukluklarına bağlı göreli piridoksin eksikliği halleri: Bu durumlarda metabolik bozukluk nedeniyle piridoksin'in vücutta ütilizasyonu azalmıştır; bu nedenle günlük gereksinim normal kişilerin gereksiniminin üstündedir. Bu tür bozukluğu olan bebeklerde diyetle normal kişilerin gereksinimine yetecek miktarda piridoksin alınmasına karşın hiperirritabilite, epileptiform konvülsiyonlar, anemi, homosistinüri ve ksanturenik asidüri görülür. Bu olgularda tedavi ve profilaksi için günde 10-20 mg piridoksin devamlı olarak oral yoldan verilir.

İzoniazid zehirlenmesinin tedavisi: Tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazidin periferik nörit şeklindeki yan tesirini önlemek için piridoksin, yukarıda belirtildiği gibi, **onunla birlikte kullanılabilir.** Akut izoniazid zehirlenmesi sırasında gelişen konvülsiyonların tedavisi için **yüksek dozda parenteral** kullanılabilir. **Antidotal etkisi,** glutamik asidin GABA'ya dekarboksilasyonunu artırmasına bağlıdır. Ancak deney hayvanlarında piridoksin'in aynı zamanda GABA yıkımını hızlandırması nedeniyle izoniazidin konvulsif etkisini artırdığı da bulunmuştur. Piridoksin'in i.v. yoldan 200 mg veya ağızdan 300 mg gibi aşırı dozlarda bile bir toksik tesir göstermediği saptanmıştır.

Gebelik kusması: Gebelik kusması ve radyasyon hastalığında görülen kusmaya karşı parenteral olarak verilen 50-100 mg dozunda piridoksinin etkili olduğu bildirilmişse de bunun plasebodan fazla bir terapötik değeri olduğu kanıtlanmamıştır. Bu amaçla kullanılması tavsiye edilmez.

5. NİASİN VE NİASİNAMİD

Piridoksin gibi piridin çekirdeği içerirler. Niasin, piridinil karboksilik asiddir; niasinamid bu asidin amid türevidir. Bu maddelerin kimyasal adı sırasıyla, nikotinik asid ve nikotinamiddir.

Maya, et, karaciğer, süt, tavuk eti, yumurta, domates ve yeşil yaprak halindeki sebzelerde bulunur. Vücutta iki şekilde sentezi yapılır: (i) Barsak florasındaki bakteriler niasin sentez ederler ve bundan, absorbe edilerek yararlanılır. (ii) Karaciğerde triptofandan niasin sentez edilir. İnsanda **60 mg triptofandan 1 mg niasin** sentez edildiği kestirilmiştir. Yukarıda sayılan hayvansal besin maddeleri triptofandan da zengindirler. Buna karşılık mısır ve mısır unu hem niasin hem de triptofan bakımından çok fakirdir.

Farmakokinetik özellikleri

Niasin ve niasinamid barsaktan kolayca absorbe edilirler. Düşük miktarları sodyum bağımlı kolaylaştırılmış difüzyonla, yüksek konsantrasyonları ise basit difüzyonla absorbe edilir. Niasin karaciğerde kısmen niasinamide dönüştürülür. Vücutta yaygın olarak dağılırlar; belirgin derecede birikme göstermezler. Dokularda NAD ve NADP gibi dinükleotid türevleri (koenzim) şeklinde bulunurlar. Karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilirler. En önemli metabolitleri N-metilnikotinamid ve bunun oksidasyon ürünleridir; bu maddeler böbrek tubuslarından salgılanmak suretiyle itrah edilirler.

Fizyolojik önemi, günlük gereksinim ve eksiklik durumları

Hücrelerde oksidlenme-indirgenme olaylarında önemli rol oynayan ve birer redoks sistemi oluşturan iki koenzimin bileşimine girerler. Bunlar **nikotinamid adenin dinukleotid (NAD)** ile onun fosforile edilmiş türevi olan **nikotinamid adenin dinukleotid fosfattır (NADP).** Bu koenzimler molekül başına iki atom hidrojen ve elektron almak suretiyle kolayca indirgenmiş duruma geçerler. **İndirgenmiş koenzimler** sırasıyla **NADH** ve **NADPH** simgesiyle gösterilirler. Hidrojen ve elektron vermek suretiyle oksidlenmiş duruma dönerler; **oksidlenmiş koenzimler** sırasıyla NAD^+ ve $NADP^+$ simgesiyle gösterilirler.

Hücrelerde iki koenzimin de oksidlenmiş ve indirgenmiş şekilleri **denge halinde** bulunurlar; çeşitli enzimatik olaylarda metabolitlerin dönüşümünde **hidrojen** ve **elektron donörü** veya **akseptörü görevi** yaparlar. NAD ve NADP birbirlerine de dönüşebilirler. Bunların rol aldığı enzimatik olayların bir türü, karaciğerde sitokrom P450'ye bağımlı monooksijenazlar (CYP enzimleri) tarafından yapılan ilaç ve vücuda giren diğer ksenobiyotiklerin oksidasyonu olaylarıdır (bkz. 5. Konu).

Bu temel fonksiyonları nedeniyle niasin ve niasinamid sinir sistemi, cilt ve mukozaların normal durumlarını sürdürebilmeleri için gerekli vitaminlerdir.

Alkolün, alkol dehidrojenaz tarafından asetaldehide oksidasyonu NAD-NADH sisteminin yardımıyla olur ve hücrede var olan koenzim miktarı bu olayda hız kısıtlayıcı etkeni oluşturur:

$CH_3\text{-}CH_2\text{-}OH + NAD^+ \rightarrow CH_3\text{-}CHO + NADH$

Kısmen barsak florasından sağlanmaları nedeniyle, besin içinde alınması gereken günlük niasin veya niasinamid miktarını saptamak zordur. Günde 12-20 mg vitamin veya eşdeğeri olan miktarda protein alınması eksiklik belirtilerini önlemek için yeterli kabul edilmektedir. Kısmen, besin içinde alınan proteinlerin bileşimine giren triptofandan vücutta sentez edildiği için günlük gereksinim bu fraksiyonu da dikkate almak suretiyle **niasin eşdeğeri** şeklinde belirlenir. Günlük besinle alınan 60 mg triptofan yaklaşık 1 mg niasine eşdeğerdir. Diyetle protein alınmasının (özellikle triptofan içeren proteinlerin) azalması günlük niasin gereksinimini artırır.

Eksiklik halleri, besin içinde niasinin az olması yanında proteinlerin yetersiz olması durumunda da ortaya çıkar. O halde niasin eksikliği, genellikle aynı zamanda protein eksikliği hali demektir. Mısır tanesi daha önce belirtildiği gibi, hem niasinden hem de triptofan içeren proteinden çok fakirdir. Bu nedenle niasin eksikliği, halkın **mısır ununa dayalı diyetle** beslendiği bölgelerde (örneğin ülkemizde Doğu Karadeniz bölgesinin kırsal kesiminde) daha sık görülür. Ayrıca, triptofanı niasin'e dönüştürme yolağının ara basamaklarından biri olan 3-hidroksikinurenin'den ara ürün olarak 3-hidroksiantranilat oluşumu, koenzim olarak piridoksal fosfat gerektirir; bu nedenle **piridoksin eksikliği** sekonder olarak **niasin eksikliğine neden olabilir.**

Kronik diyare, alkolizm, karaciğer sirozu, parenteral glukoz solüsyonu ile beslenme, izoniazid tedavisi ve karsinoid tümör sekonder olarak niasin eksikliğine neden olurlar. Adı geçen tümörü olan hastalarda triptofanın serotonine dönüşmek suretiyle kaybı fazlalaşmış ve niasine dönüşme oranı azalmıştır.

Niasin, fakat niasinamid değil, vitamin olarak kullanılan dozunun çok üstündeki dozlarda antilipidemik ilaç olarak da kullanılır (bkz. 44.Konu); bu dozda belirgin **vazodilatör etki** de yapar.

Hafif eksiklik hallerinde iştahsızlık, hafif mide-barsak ve cilt bozuklukları ile tiamin eksikliğinin erken döneminde görülen nörolojik belirtiler ortaya çıkar.

Eksikliğin en belirgin şekli **pellagra** adı verilen hastalıktır. Bunun başlıca belirtileri üç D ile başlayan durumları (dermatit, diyare ve demans) içeren aşağıdaki bozukluklardır:

(i) Dermatit ve stomatit: Çok çeşitli şekillerde olur. Ciltte eritematöz ve büllöz döküntüler, kavlama (deskuvamasyon), intertrigo, ciltte hipertrofi, hiperkeratoz, pigmentasyon ve bazen atrofi görülür. Dermatit güneşe, basınca ve friksiyona maruz kalan cilt bölgelerinde daha belirgindir. Dilde belirgin şekilde kızarma ve şişme ile kendini gösteren **glossit** hali vardır. Dil altında, yanak mukozasında ve alt dudaklarda ülserasyon olur. Bütün ağız mukozası kızarmıştır. Vajina ve üretra mukozası da bozulabilir.

(ii) Gastrointestinal belirtiler: Diyare en sık görülen belirtidir. Bulantı, kusma, hipersalivasyon, karında distansiyon ve ağrı ve farenks, özofagus, mide ve barsak mukozasında ülserasyon gelişebilir.

(iii) SSS bozukluğu: Amnezi, konfüzyon, mental depresyon, dezoriyantasyon ve konfabülasyon gibi **demans belirtileri** ortaya çıkabilir. Belirgin nörolojik bozukluklar meydana gelebilir. İlerlemiş olgularda halüsinasyonlar görülebilir.

Kullanılışı

Tablet ve injeksiyonluk solüsyon şeklindeki müstahzarları vardır. Genellikle B vitaminlerini içeren kombine müstahzarları şeklinde Türkiye'de bulunmaktadır.

Pellegra: Niasin ve niasinamid ağız yolundan bölünmüş dozlar halinde günde 300-350 mg dozda verilirler. Tam bir iyileşme için 4-6 haftalık uygulama yeterlidir. Kardiyovasküler yan tesirleri bulunmayan nikotinamid, pellagra tedavisinde niasine tercih edilir. Diyare varsa günde 2-3 kez 25-50 mg dozda i.v. yoldan verilir.

İlginç olarak pellagranın sinirsel ve gastrointestinal belirtileri, tedaviye başladıktan sonra 24 saat gibi görece kısa bir süre içinde belirgin şekilde düzelirler. Pellegra ile birlikte tiamin veya piridoksin eksikliği belirtileri de varsa bu vitaminler de tedaviye dahil edilmelidir. Makrositik anemi varsa, bunlara folik asid de eklenir.

Vazodilatör ve hipolipidemik ilaç olarak kullanılışı: Niasin'in bu farmakolojik etkileri nedeniyle kullanılışına 39. ve 44. Konularda değinilmiştir.

Yan tesirleri: Belirgin vazodilatör etkisi nedeniyle niasin (fakat niasinamid değil) farmakolojik dozda yüzde ve boyunda kızarma ve vücutta kaşıntı yapabilir. Yüksek dozda insülin toleransını bozabilir. Günde 3 gram gibi, yüksek dozlarda (eksikliğinin tedavisinde değil de, hiperlipideminin tedavisinde gerekebilen doz) uzun süre uygulanırsa karaciğer fonksiyon bozukluğu ve sarılık görece sık ortaya çıkar. Diğer yan tesirlerine 44. Konuda değinilmiştir.

6. PANTOTENİK ASİD

Beta-alanin ile pantoik asidin amid bağı ile birleşmesinden meydana gelmiştir. Besinler içinde yaygın olarak bulunur. En fazla bulunduğu besinler hububat türleri ve leguminosa türleri (baklagiller)'dir.

Nükleotid yapıda önemli bir koenzim olan **koenzim A'nın (CoA. SH'nin)** bileşimine girer. Koenzim A, **asetilkoenzim A** şeklinde karbonhidrat metabolizmasında, asetilkolin sentezinde, kolesterol sentezinde, adrenal korteksindeki **steroid hormonların sentezinde**, ilaçların ve diğer ksenobiyotiklerin karaciğerde **asetilasyonunda** ve onların tiamin fosfatın da katıldığı **oksidatif dekarboksilasyon suretiyle biyotransformasyonunda** ve ayrıca, **süksinilkoenzim A** şeklinde **sitrik asid siklusunda** ve **hem sentezinde** rol oynar. Koenzim A'nın lipidlerin oksidasyonla yıkılmasında da önemli görevi vardır. Pantotenik asid içeren **asil-taşıyıcı protein** adlı bir koenzimin de yağ asidleri sentezine katkısı vardır.

Pantotenik asidin yukarıda belirtilen önemli metabolik fonksiyonlarına karşın insanda eksikliğine bağlı belirli bir patolojik bozukluk gösterilmemiştir. Eksiklik belirtilerinin diğer B vitaminlerinin (tiamin ve niasin gibi) eksikliği ile birlikte ve onların belirtileri tarafından maske edilmiş şekilde ortaya çıkabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür.

Pantotenik asid antagonisti olan **omega-metilpantotenik asidi** insana vermek suretiyle halsizlik, yorgunluk, kasların koordinasyonunda yetersizlik, flatulans, karın ağrısı, bulantı, ruhsal durumda psikoza kadar giden bozukluklar ve uykusuzluk oluştuğu saptanmıştır.

Gerçek bir eksiklik tablosu olmadığından günlük gereksinim belirlenmemiştir. Gerekliliği kanıtlanmadığı halde multivitamin preparatlarına **D-pantotenik asid** veya **rasemik şekli** kalsiyum veya sodyum tuzu ya da dekstropantotenik asidin alkol şekli olan **dekspantenol** halinde 5-10 mg dozda katılır. Dekspantenol, karaciğerde D-pantotenik aside dönüşür. Cilt ve mukozaların ülser ve iltihap halleri ile güneş yanığına karşı kullanılmak üzere çıkarılmış pastil ve %2-5 ilaç içeren cilt merhemi ve solüsyonu şeklinde dekspantenol müstahzarları varsa da bunların özgül bir terapötik değerlerinin olduğu kanıtlanmamıştır. Cilde uygulanan müstahzarlar seyrek de olsa temas dermatiti ve diğer lokal alerjik reaksiyonlara neden olabilir; dekspantenol, uygulama yerinden kısmen absorbe olabilir.

7. BİOTİN

İnsanlar için vitamin olup olmadığı uzun yıllar tartışma konusu olmuş bir maddedir. 1924'te insanlarda deneysel olarak biotin eksikliği sendromu oluşturulmuştur. Bunun için bireylere günde 200 g kurutulmuş çiğ yumurta akı diyete katılarak verilmiş ve 5 haftalık uygulamadan sonra eksiklik belirtileri ortaya çıkmıştır (çiğ yumurta akında bulunan, fakat yumurta kaynatıldığında denatüre olan **avidin** adlı protein, biotini sıkıça bağlayarak onun barsaktan absorpsiyonunu engeller). Daha sonra spontan beslensel biotin eksikliği olguları ve konjenital metabolik bozukluk zemini üzerinde oluşan biotin eksikliği olguları yayınlanmıştır.

Biotin besinler içinde yaygın olarak bulunmakla birlikte **barsak florasındaki bakteriler tarafından** da görece fazla sentez edilir. Bu nedenle parenteral beslenme, barsak rezeksiyonu ve belirli bazı metabolik bozukluklar gibi özel durumlar dışında eksikliği belirtileri oluşmaz. Deney hayvanlarında, barsak florasını azaltan antibakteriyel ilaçların verilmesi kolayca biotin eksikliği oluşturulabilir. Günlük gereksinimi ölçülmemiştir; 60-75 μg kadar olduğu kestirilmiştir. **Kombine karboksilaz eksikliği** ve **holokarboksilaz sentaz eksikliği** adı verilen **konjenital metabolizma bozukluğu olgularında** günlük gereksinim 10 mg'ye kadar yükselir. Nadir görülen bu olgularda beslensel biotin eksikliğine duyarlık artmıştır. Belirtilen karboksilaz eksikliklerinde primer bozukluk, biotin'in barsaktan absorpsiyonunda ve/veya vücutta transportunda ve hücreler tarafından ütilizasyonundadır.

Biotin aşağıdaki koenzimlerin karboksilasyonunu yapan **biotin-içeren karboksilazların sentezi** için gereklidir: (i) asetilkoenzim A: özellikle yağ asidlerinin sentezinde önemlidir, (ii) propiyonilkoenzim A: propionat oksidasyonunda önemlidir, (iii) 3-metilkrotonilkoenzim A: lösin'in oksidasyonunda önemlidir, (iv) piruvat karboksilaz: glukoneojenez sırasında piruvat'ın metabolize edilmesinde rol oynar. Söz konusu karboksilazların sentezinde, biotin'in apoenzimlerin uygun bir lizil rezidüsüne bağlanmasını **holokarboksilaz sentaz** enzimi sağlar.

Biotin eksikliği sendromunun belirtileri esansiyel yağ asidi veya çinko eksikliğinde görülenlere benzer. Alopesi, ciltte kavlama (deskuvamasyon) ve grimsi soluk bir renk alma, ağız ve burun çevresinde eritem, keratokonjonktivit, letarji, ruhsal depresyon, halüsinasyon, iştahsızlık, parasteziler, hiperestezi, kas ağrıları ve laktik asidoz ortaya çıkar. Holokarboksilaz sentaz enziminin konjenital eksikliğinde, bunların substratı olan metabolitler (laktat, β-metilkrotonat, β-hidroksiizovaleret ve β-hidroksipropionat gibi) vücutta birikirler ve idrarla itrahları artar. Bu tür enzim eksikliği olan çocuklarda dermatit, büyüme gecikmesi, alopesi, kas kontrolünün kaybı ve bazı olgularda immün yetmezlik durumları görülür.

Kullanılışı

Uzun süre total parenteral beslenenler ve çiğ yumurta tüketenler hariç biotin **eksikliği nadirdir.** Tedavisinde günde 60-100 μg dozda kullanılır. Yukarıda sayılan konjenital metabolik bozukluklarda biotin'in absorpsiyonu ve/veya transportu ve ütilizasyonu bozulmuş olduğundan bu tür biotin eksikliği olgularında günde 10 mg gibi yüksek bir dozda kullanılır. **Konjenital metabolizma bozukluğuna bağlı** biotin eksikliğinin başlıca **iki tipi** vardır: (i) Akut neonatal tip: Kombine karboksilaz eksikliğine bağlıdır. (ii) İnfantil veya juvenil tip: Esas olarak holokarboksilaz sentaz eksikliğine bağlı olması olasıdır.

8. KARNİTİN

Kimyaca, beta-hidroksi-gama-trietilamonyum butirat'tır. Et, süt ve süt ürünlerinde bulunur ve diyet içinde alınır. Ayrıca, vücutta, proteinler içindeki **lizin'den sentez edilir**; bu olay için C vitamini, niasin, piridoksin, demir ve S-adenozilmetionine gereksinim vardır. En önemli fonksiyonu hücrelerde yağ asidlerinin oksidasyonu için gerekli olmasıdır; bu olay için yağ asidlerinin **karnitin asil transferazlar** aracılığı ile **asilkarnitin türevi** haline geçmesi ve

bu şekilde mitokondrilere girmeleri (translokasyonları) gerekir. Karnitin mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon olayını ve karbonhidratların aerobik metabolizmasını artırır. Karnitin'in diğer bir fonksiyonu, organik asidlerin böbrekten itrahını kolaylaştırmasıdır.

Birincil (primer) karnitin eksikliği, nadir görülen bazı kalıtsal hastalıklarda ortaya çıkar; yağın iskelet kası ve kalp kasında depolanmasına, myopatiye, kardiyomyopatiye, karaciğer bozukluğuna, ketojenezisin bozulmasına ve açlık sırasında hipoglisemiye neden olur (hipoketotik hipoglisemiyle seyreden ensefalopati). **İkincil (sekonder) karnitin eksikliği,** böbrek tubulus lezyonları veya hemodiyaliz nedeniyle karnitin kaybının aşırı derecede artmasına bağlı olarak veya bazı kalıtsal metabolizma hastalıklarında kanda organik asidlerin artması sonucu karnitin kullanımının artmasına bağlı olarak gelişir.

Diyette günlük rasyon değeri, eksikliğinin seyrek görülmesi nedeniyle saptanamamıştır. Eksikliğine, erken doğmuş düşük doğum ağırlıklı prematür bebekler duyarlıdır. Proteinlerden fakir, hububat esasına dayanan diyet, lizin ve metioninin eksik alınması nedeniyle, karnitin eksikliğine yol açabilir.

Primer eksikliğine bağlı bozuklukların düzeltilmesi için L-karnitin (levokarnitin); ağızdan günde 200 mg/kg dozunda verilir, bazen 400 mg/kg verilmesi gerekir; günlük doz 2-4 doza bölünür. İntravenöz yoldan 3-4 doza bölünerek günde 100 mg/kg'ye kadar verilebilir.

Sekonder eksiklikte ağızdan günde 1 g verilir; diyaliz hastalarında başlangıçta her diyaliz seansından sonra i.v. injeksiyonla 20 mg/kg verilir. Doz kan karnitin konsantrasyonuna göre ayarlanır.

Koroner arter hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği gibi myokard bozukluğu durumlarında veya periferik damar hastalıklarında ya da çizgili kasta karnitin azalması olan ve enerji metabolizmasının bozulduğu durumlarda bir yararının olduğu halen inandırıcı bir şekilde gösterilmemiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. B VİTAMİNLERİ

1. **Tiamin (B1 vitamini) müstahzarları:**
   - Kombine B vitamini müstahzarları içinde bulunur; Türkiye'de tek başına müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
2. **Riboflavin (B2 vitamini) müstahzarları:**
   - Kombine B vitamini müstahzarları içinde bulunur; Türkiye'de tek başına müstahzarı halen pazarlanmamıştır.
3. **Piridoksin (B6 vitamini) müstahzarları:**
   - Kombine B vitamini müstahzarları içinde bulunur; Türkiye'de tek başına müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
4. **Niasin ve niasinamid müstahzarları:**
   - Com Cols Kapsül (Com İlaç): 60 mg niasin, 30 kapsül/kutu.
   - Niascor ER Kontrollü Salım Tableti (Koçak): 500 mg, 750 mg ve 1000 mg, 28 ve 98 tablet/kutu.
   - Niasinamid, kombine B vitamini müstahzarları içinde bulunur; Türkiye'de tek başına müstahzarı halen pazarlanmamıştır.
5. **Pantotenik asid (B5 vitamini) müstahzarları:**
   - Kombine B vitamini müstahzarları içinde bulunur; Türkiye'de tek başına müstahzarı halen pazarlanmamıştır.
   - Bepanthen Pastil (Bayer): 100 mg dekspantenol, 20 pastil/kutu.
   - Bepanthen Krem ve Merhem (Bayer): % 5 dekspantenol, 30 g ve 100 g tüp/kutu.
   - Bepanthen Plus Krem (Bayer): % 5 dekspantenol ve % 0,5 klorheksidin hidroklorür, 30 g ve 100 g tüp/kutu.
   - Bepanthen Steril Ampul I.M./I.V./S.C. (Bayer): 500 mg dekspantenol/ 2 ml, 2 ml x 5 ampul/kutu.
   - * Müstahzarlar Pantotenik asidin öncül şekli olan dekspantenol içerirler.
6. **Kombine B vitamini müstahzarları:**
   - Apikobal Tablet (Santa Farma): 250 mg B1 vitamini, 250 mg B6 vitamini ve 1 mg B12 vitamini, 30 ve 50 tablet/kutu.
   - Becovital Şurup (Koçak): 5 mg B1 vitamini, 2 mg B2 vitamini, 2 mg B6 vitamini, 3 mg dekspantenol ve 20 mg nikotinamid / 5ml, 100 ml şişe/kutu.
   - Becozyme Şurup (Bayer): 5 mg B1 vitamini, 2 mg B2 vitamini, 2 mg B6 vitamini, 3 mg dekspantenol ve 20 mg nikotinamid / 5ml, 100 ml şişe/kutu.
   - Bevitol Tablet (Münir Şahin): 250 mg B1 vitamini ve 250 mg B6 vitamini, 20 ve 50 tablet/kutu.
   - Neurovit Enterik Tablet (Bilim): 250 mg B1 vitamini ve 250 mg B6 vitamini, 50 tablet/kutu.

II. C VİTAMİNİ (Askorbik asit)

1. **Sadece C vitamini içeren müstahzarlar:**
   - Ester Vit-C Tablet (Bilim): 500 mg C vitamini, 50 tablet/kutu.
   - Redoxon Çiğneme Tableti (Bayer): 500 mg C vitamini, 20 tablet/kutu.
   - Redoxon Efervesan Tablet (Bayer): 1000 mg C vitamini, 20 tablet/kutu.
   - Redoxon Ampul İ.V. (Bayer): 500 mg C vitamini/ 5 ml, 5 ml x 5 ampul/kutu.
   - Vitabiol C Ampul İ.M./İ.V. (İ. E. Ulagay): 500 mg C vitamini/ 5ml, 5 ml x 5 ampul/kutu.
2. **B kompleks +C vitamini müstahzarları:**
   - Bak. B vitaminleri

III. MULTİVİTAMİN MÜSTAHZARLARI

- Bak. : 91. Konunun sonu.

IV. MULTİVİTAMİN + MİNERAL MÜSTAHZARLARI

- Bak. : 91. Konunun sonu.

XII. BÖLÜM

ANTİANEMİK İLAÇLAR

93. KONU ANTİANEMİK İLAÇLAR I: DEMİR, 1335
94. KONU ANTİANEMİK İLAÇLAR II: MEGALOBLASTİK ve DİĞER TÜR ANEMİLERE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR ve ERİTROPOİETİN, 1348

93.Konu
ANTİANEMİK İLAÇLAR I: DEMİR

Beslensel Faktörlerin Eksikliğine Ait Temel Bilgiler • Demir Eksikliğine Bağlı Anemiler • Pernisyöz Anemi ve B12 Vitamini Eksikliğine Bağlı Diğer anemiler • Eksiklik Anemilerinde Tedavi İlkeleri • Demirin Farmakolojik Yönü • Vücutta Bulunuş Şekilleri ve Fizyolojik Önemi • Farmakokinetik Özellikleri • Günlük Gereksinim • Demir Preparatları • Kullanılışı • Yan Tesirleri • Akut demir zehirlenmesi • Kronik demir zehirlenmesi (kronik demir yüklenmesi) • Müstahzar Örnekleri •

Anemilere ve beslensel faktörlerin eksikliğine bağlı anemilere ait temel bilgiler

Anemi, kanda (i) alyuvarların total sayılarının veya (ii) kan hacmine göre kıyasla sayılarının (hematokritin) ya da iii) total hemoglobin içeriklerinin (veya kanın hemoglobin konsantrasyonunun) azalması şeklinde nitelendirilen ve bütün ülkelerde oldukça sık görülen bir kan hastalığıdır. Anemik hastalarda hematokrit'teki ve hemoglobin konsantrasyonundaki azalmalar birbiriyle çok sıkı bağıntı (korrelasyon) gösterdiği için bunlardan sadece biri üzerinden değerlendirme yapılabilir. Alyuvarlarla ilgili ölçüm ve değerlendirmelere temel teşkil eden alyuvar sayısı, hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu ve ortalama hücre hacmi değerlerinin normovolemik erişkinlerde normal aralıkları Tablo 93.1'de gösterilmiştir. Tabloda görüleceği üzere, androjenik hormonların hematopoietik etkisi nedeniyle, değerler erkeklerde ve kadınlarda farklılık gösterir. Yüksek irtifada yaşayanlarda düşük oksijen basıncına adaptasyon nedeniyle aralığın üst sınırları daha yüksektir. Bazı gelişmekte-olan ülkelerde belirli nüfus kesimlerinde çoğunluğun anemik olduğu ve bazı gelişmiş ülkelerde hastaneye başvuranların en az 1/3'ünde anemi bulunduğu saptanmıştır (Linderbaum, 1992). Anemi, **kendi başına** meydana gelebileceği gibi **altta yatan başka bir hastalığın göstergesi** veya **belirtisi** de olabilir.

Anemi klasik kitaplarda hematokritin erkeklerde %41'den (hemoglobin'in 13 g/dl'den) (dl=desilitre, 100 ml) az olması, kadınlarda ise bu değerlerin sırasıyla %35 ve 12 g/dl'den az olması diye tanımlanır. Anemiler fizyopatolojik temele göre Tablo 93.1'de gösterildiği gibi kan üretiminin azalmasına ve kan yıkımının/kaybının artmasına bağlı olanlar şeklinde 2 ana grup halinde sınıflandırılır. Her bir sınıfın alt grupları vardır.

En sık görülen tipi, beslensel (nütrisyonel) faktörlerin eksikliğine bağlı olan anemilerdir. Bu faktörlerden en önemlileri demir, B_{12} vitamini ve folik asiddir. Kısaca belirtmek gerekirse demir hemoglobin yapımı için, **folik asid** DNA sentezindeki önemi nedeniyle kemik iliğindeki öncül (prekürsör) hücrelerin gelişip bölünmesi için ve **B_{12} vitamini** hücrelerde folik asid ütilizasyonu için ve dolayısıyla DNA sentezi için gereklidir. Demir eksikliğine bağlı anemi, diğer iki faktörün eksikliğine bağlı anemilere göre çok daha sık görülür; gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen anemi türüdür ve genelde de sık görülen hastalıklardan biridir. Demir eksikliği, kemik iliği içindeki ana hücrelerin gelişmesini önemli derecede bozmaksızın onların hemoglobini az retikülositleri ve eritrositleri kana salıvermelerine yol açar. Etkileri birbirine bağımlı olan folik asid ve/veya B_{12} vitamininin eksikliği ise kemik iliğinde bulunan, alyuvar yapımı ile görevli kırmızı seri (eritroid) öncül hücrelerin çoğalma ve gelişmelerini önemli derecede bozar. Bu durumda kemik iliğinde normoblastlar, megaloblastlara dönüşürler; demir eksikliği olmadığı sürece hemoglobin yapımı bozulmamıştır.

TABLO 93.1

Anemilerin fizyopatolojik temellerine göre sınıflandırılması (Linker, 2005'ten alınmıştır).

A. Kan üretiminin azalmasına bağlı olanlar:
- Hemoglobin sentezi azalmış: demir eksikliği anemisi, talasemi, kronik hastalık anemisi
- DNA sentezi azalmış: megaloblastik anemiler
- Kök hücre azalmış: aplastik veya hipoplastik anemiler, myeloproliferatif lösemi
- Kemik iliği tümör hücreleriyle infiltre olmuş: kanserler, lenfomalar
- Saf alyuvar aplazisi

B. Kan yıkımının/kaybının artmasına bağlı olanlar:
- Kan kaybı (kanama)
- İntrinsik (alyuvar-içi nedenlere) bağlı hemoliz sonucu oluşanlar:
  - Alyuvar membranı bozulmuş: kalıtsal sferositoz, elliptositoz
  - Hemoglobin bozulmuş: orak hücre anemisi, stabil-olmayan hemoglobin anemisi
  - Alyuvarlarda glikoliz azalmış: piruvat kinaz eksikliği
  - Alyuvarlarda oksidlenme artmış: glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği anemisi
- Ekstrinsik (alyuvar-dışı nedenlere) bağlı hemoliz sonucu oluşanlar
  - İmmüniteye (alyuvar yıkıcı antikorlara) bağlı anemiler
  - Mikroanjiyopatiye bağlı olanlar: trombotik trombositopenik purpura, hemolitik-üremik sendrom, kalp kapakçığı protezine bağlı anemi, paravalvüler (kalp kapakçığı çevresinden) sızmaya bağlı anemi
  - İnfeksiyona bağlı (klostridium, barsak parazitleri)
  - Hipersplenizme (splenomegaliye) bağlı

Anemiler klinik bakımdan **iki kategoriye ayrılırlar:** (i) Anemiye karşı kemik iliğinin yanıtının uygun olduğu yani alyuvar üretiminin arttığı anemiler ve (ii) Anemiye karşı kemik iliğinin yanıtının yetersiz olduğu yani alyuvar üretiminin artırılamadığı anemiler. Bu iki kategorinin **ayırımı için kullanılan kriter**, birinci kategoride kemik iliğinin hiperaktif olmasına bağlı olarak kanda mutlak retikülosit sayısının artması, ikincisinde ise kemik iliği yetmezliğine bağlı olarak bu sayının artmaması (normal düzeyde kalması veya azalması) dır.

Birinci kategoride, kan kaybına bağlı akut veya kronik **hemorajik anemiler** ile hemolize bağlı olan akut ve kronik **hemolitik anemiler** bulunur.

İkinci kategorideki anemilere, **kemik iliği yetmezliğine bağlı anemiler** adı verilir. Bunlar arasında etyolojilerine göre ayırt edilen aşağıdaki anemi türleri bulunur. (i) Aşağıda açıklanan beslensel faktörlerin eksikliğine bağlı anemiler. (ii) Kemik iliğinin kimyasal etkenler tarafından depresyonu, organik lezyonları, veya kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi böbrekte yeterli eritropoietin yapılamaması ve ilikte alyuvar yapımının azalması ile ilişkili **aplastik veya hipoplastik anemiler ve böbrek hastalığı anemisi**. (iii) Kronik infeksiyon (tüberküloz ve akciğer absesi gibi), kanser, romatoid artrit, lupus eritematosus ve inflamatuvar kolon hastalığı sırasında ortaya çıkan birçok temel bozukluğa bağlı anemiler de bu gruba sokulurlar.

Bu bölümde **yukarıda sayılan beslensel faktörlerin eksikliğine bağlı anemiler**in tedavi yönünden önemli bazı özellikleri üzerinde durulacaktır ve bundan önce çeşitli anemilerde eritrositlerdeki temel değişikliklere ve semptomatolojiye kısaca değinilecektir.

Çeşitli anemilerde eritrositlerdeki temel değişiklikler: Etiyolojilerine göre ayırt edilen başlıca şekilleri yukarıda belirtilen anemilerde **temel bozukluk**, eritrosit üretiminin azalması veya eritrosit ömrünün kısalması ya da hemoraji ile vücuttan eritrosit kaybolmasıdır. Anemi olgularında eritrositlerin durumunu değerlendirmek için önce üç parametre ölçülür; bunlar kanın hemoglobin oranı (g/L), hematokrit (%) ve eritrosit sayısıdır (sayı/mm^3). Bunlara dayanarak **üç gösterge** hesapla bulunur: (i) ortalama alyuvar hacmi (OAH, "mean corpuscular volume"), (ii) ortalama alyuvar hemoglobin içeriği (OAHb, "mean corpuscular hemoglobin") ve (iii) ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (OAHbK) (bu değerin normal, düşmüş veya artmış olmasına göre aneminin sırasıyla **normokrom, hipokrom** veya **hiperkrom** nitelikte olduğu söylenir). Eritrositlerdeki, bu üç göstergeye yansıyan temel değişikliklere göre **üç tür anemi** ayırt edilir: (i) **Normositik anemi:** Bu durumda üç gösterge normal sınırlar içinde olmasına karşın eritrositlerin dokulara oksijen taşıma kapasitesi düşüktür. (ii) **Mikrositik hipokrom anemi:** Her üç gösterge de normal sınırın altındadır. (iii) **Makrositik anemi:** OAH ve OAHb artmıştır; fakat OAHbK normaldir. Anemilerde kemik iliğinin üretim hızı ve etkinlik düzeyi hakkında kanda retikulosit sayımı yapılarak bilgi edinilebilir. Retikülosit sayısı eritrosit sayısına kıyasla onun yüzdesi olarak belirlenir; normal değeri, % 0.5 ve 1.5 arasındadır. Ayrıca, mutlak değer (sayı) üzerinden değerlendirme yapılabilir. Retikülosit sayısı artmışsa anemi **rejeneratif** niteliktedir, düşmüşse **hiporejeneratif**tir.

Anemilerin ortak klinik belirtileri: Anemilerde temel fizyopatolojik olay, alyuvarlardaki nitel ve/veya nicel bozukluklar nedeniyle kanın akciğerlerden dokulara oksijen taşıma kapasitesinin azalması ve sonuçta **doku hipoksisi** gelişmesidir. Demir eksikliği anemilerinde ayrıca, doku solunumunda rol oynayan hemli enzimlerin düzeyi azalmıştır. Bu temel değişmeye bağlı olarak ilerlemiş anemilerin **ortak belirtileri** olan çabuk yorulma ve güçsüzlük (asteni), baş dönmesi, tinnitus, çarpıntı (palpitasyon), taşikardi, eforla gelen dispne, zonklayıcı baş ağrısı, uyku kalıbının bozulması, libido azalması, çabuk sinirlenme, duygudurum bozukluğu ve zihinsel konsantrasyonun bozulması meydana gelir. Hastalarda ayrıca, iştahsızlık, uyuşukluk, bayılma eğilimi, görme alanında lekeler görme ve mide ve barsakta şişkinlik duyumsama gibi yakınmalar da olabilir. Anemi ağırlaşırsa doku hipoksisi, belirgin bir periferik damar dilatasyonuna ve periferik damar rezistansında azalmaya neden olur. Hipertansiyonlu bir hastada bu durum normotansiyona yol açabilir; fakat anemi tedavi edilince hipertansiyon geri gelir. Buna karşılık, anemi gelişmesi; periferik damar hastalığı, koroner kalp hastalığı ve demensiyanın semptomlarını kötüleştirir. Ağır anemik hastaların bir kısmında; myokardda oksijenlenmenin bozulması ve kalp debisinin artması nedeniyle yüksek debili konjestif yetmezlik gelişebilir. Hematokrit % 20'ye veya daha aşağıya düşmüşse anemililerde kalp debisinde belirgin artma olur.

Yukarıda sayılan **kardiyovasküler adaptasyon olayları** anemi yavaş geliştiğinde meydana gelirler. **Akut kan kaybı**na (yaralanma, masif gastrointestinal kanama vb. gibi) bağlı akut anemilerde ise kardiyovasküler adaptasyon ve ayarlamalara zaman kalmaz; bu durumda belirgin bir

TABLO 93.1

Erişkinlerde alyuvarlarla ilgili ölçülerin normal aralıkları[1]

Ölçüm	Erkek	Kadın
Alyuvar sayısı (µl'de)	4.500.000-6.000.000	4.000.000-5.400.000
Hematokrit (%)	40-52	36-48
Hemoglobin (gram/dl)	13.5-17.7	12.0-16.0
Ortalama hücre hacmi (femtolitre)	80-100	80-100

1. Lindenbaum, 1992'den alınmıştır. A.B.D'de deniz düzeyinde yaşayan sağlıklı beyazlarda Coulter elektronik sayacı ile yapılan ölçümlerin 2 standard hatasının ortalamaya eklenmesi ve çıkarılması ile aralıkların sınırları belirlenmiştir. Halen Türkiye'de bu standarda uyan bir şekilde aralık değerler saptanmamıştır. Hacettepe Ü. Hastaneleri Klinik Patoloji Laboratuvarlarının kabul ettiği aralık sınırları yukardakilere çok yakın veya eşittir.

hipovolemi, ciddi postüral hipotansiyon, terleme, susama,hava açlığı, huzursuzluk, terleme ve kanın ciltten iç organlara yönlendirilmesi nedeniyle belirgin solukluk ortaya çıkar. Yaşamı tehdit eden bu acil durumda intravasküler hacmin en kısa zamanda düzeltilmesi gerekir; bu, genellikle kan veya konsantre alyuvar süspansiyonu verilerek yapılır. Kronik anemili hastalarda ise intravasküler hacim normal ve normale yakın olduğu için kan transfüzyonuna genellikle gerek yoktur; böyle bir uygulama, santral kan hacmini artırarak, özellikle yaşlı kalp hastalarında konjestif kalp yetmezliğini tetikleyebilir veya onu kötüleştirebilir.

Ağır anemili hastaların **olağan fiziksel muayene bulguları**, cilt ve mukozalarda solukluk, orta derecede taşikardi, nabız basıncında artma,sistolik ejeksiyon üfürümleri, venöz "hum"lar ve hafif periferik ödemdir. Kronik anemilerde plazma hacmi, kan hacmini normal düzeyde veya normale yakın tutmak için artar. Hipoksiye bağlı olarak 2,3-difosfogliserat (2,3-DPG)'nin eritrositlerdeki üretimi ve düzeyi artar; bu madde oksijenin hemoglobinden kopmasını kolaylaştırır, hemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa kaydırır ve böylece kan dokulardan geçerken oksijenin dokuya daha hızlı transferini sağlar.

Demir eksikliği veya B_{12} vitamini ve folik asid eksikliği anemilerinde, anemi eksikliğin sadece kemik iliğine yansımasını gösterir; bu durumlarda, aşağıda belirtildiği gibi, eksikliğin diğer organ sistemlerine yansımasına bağlı özgül bozukluklar da ortaya çıkar.

Demir eksikliğine bağlı anemiler

Bu tür anemiler ülkemizde ve dünyanın diğer bölgelerinde en sık görülen hematolojik hastalık türünü oluştururlar. Demir eksikliği anemisine en elverişli nüfus kesimi gebe kadınlar ve bebeklerdir; gelişmekte olan ülkelerde bu kesimde hastalığın oranı % 29-40 kadardır; gelişmiş ülkelerde ise % 10'un altındadır.

Demir eksikliği anemilerinde eritrositlerin cüssesi, normal kimselerde olduğundan daha ufaktır, içlerindeki hemoglobin miktarı ve konsantrasyonu azalmıştır. Bu nitelikleri nedeniyle demir eksikliği anemileri **mikrositik hipokrom** tiptedir. Eritrositlerin, hipokrom olarak nitelendirilmelerinin nedeni, hemoglobin azlığından dolayı mikroskopta (özellikle ince veya çukur olan orta kısımlarının) soluk olarak görülmesidir.

Diyette demir alımı azaldığında, ilk zamanlar kanda mutad olarak ölçülen kimyasal ve sitolojik parametreler normaldir; fakat demir depoları boşalmaya başlamıştır ve diyetle alımdaki eksiklik depoların mobilizasyonu ile kompanse edilir. Daha sonraki dönemde eritrositlerin görünüşü ve hemoglobin konsantrasyonu normal olduğu halde depolar boşalmıştır, kemik iliğindeki demir düşmeye başlamıştır, kemik iliğinde sideroblastlar azalmıştır. Kanda transferin düzeyi yükselmiştir ve satürasyonu azalmıştır; plazma demir düzeyi yarının altına inmiştir. Bu iki subklinik dönemden geçtikten sonra demir alımı hala eksik düzeyde ise mikrositik hipokrom eritrositler ve demirle ilgili tüm biyokimyasal parametrelerde bozukluğun eşlik ettiği klinik anemi tablosu ortaya çıkar.

Demir eksikliği anemisinde **kemik iliği hiperaktif durumda**dır; polikromatik normoblast hücreler çoğalmıştır. Bu aşırı etkinliğe karşın kana yeterli sayıda retikülosit (dolayısıyla eritrosit) verilemez. Periferik kanda alyuvar sayısı azalır. DNA sentezi ve çekirdek bölünmesinde bir engel bulunmadığı için kemik iliğinde megaloblast oluşması sözkonusu değildir.

Eritrositlerin her birinin **normal ortalama ömrü 120 gün** kadardır; başka bir deyişle bu hücrelerin her gün 1/120'si yıkılmak suretiyle kandan kaybolur. Alyuvarların kandaki toplam sayılarının normal bir düzeyde sürdürülmesi için hergün kaybolan eritrositlerinkine eşit sayıda yeni eritrositlerin kemik iliğinden kana salıverilmesi gerekir. Bu salıverilen eritrositler **retikülosit** adı verilen genç hücrelerdir. Kemik iliğinde retikülosit oluşumu ve salıverilmesi azaldığı için kanda alyuvarlar yanında bu hücrelerin sayısı da azalmıştır.

Biyokimyasal parametrelerde ortaya çıkan en önemli değişiklikler şunlardır: (i) kanda **hemoglobin konsantrasyonu** azalmıştır (11 g/dl'nin altında) ve ayrıca serum demir düzeyi azalmıştır (normal düzey 90-140 μg/dl'dir). (ii) Serumun demir bakımından doygunluğu (**transferrin satürasyonu**) azalmıştır (% 20'nin altında). (iii) Serum, demire karşı açtır ve **total demir bağlama kapasitesi** artmıştır (normalde kapasite 250-400 μg/dl'dir). (iv) Vücudun demir deposu azalmıştır (normali erkekte 13 mg/kg ve kadında 4 mg/kg). Bunun bir göstergesi olan **serum ferritin düzeyi** azalmıştır (12 μg/L'den düşük). (v) Serumdaki demir konsantrasyonu ile ters orantılı bir biçimde barsaktan **demir absorpsiyonu** hızlanmıştır (absorpsiyon bozukluğu halleri hariç). (vi) Alyuvarların **protoporfirin içeriği** artmıştır. (vii) Serumda "transferrin reseptörü" konsantrasyonu belirgin derecede fazlalaşmıştır.

Demir eksikliği anemileri **başlıca aşağıdaki durumlarda** ortaya çıkarlar: (i) Kronik kan kaybı sonucu demir deposunun boşalması: En başta gelen nedeni oluşturur; kadınlarda fazla ve sık menstrüasyon bu nedenle demir eksikliği anemisine götürür. (ii) Gereksinimin arttığı durumlar: Gebelik sırasında, çabuk büyüme nedeniyle bebeklik döneminde, ve kronik ateşli hastalıklarda demir gereksinimi artmıştır. Laktasyon sırasında süt içinde demir kaybı olmakla beraber bu sırada menstrüasyonun kesilmiş olması kaybı kısmen telafi eder ve gereksinim pek artmaz. (iii) Absorpsiyonun azalması: Aklorhidri, kancalı kurt infestasyonu, kronik ishal, total veya subtotal gastrektomi, bazı raşitizm olguları ve antasid ilaçlarla uzun süren tedavi gibi durumlarda demir absorpsiyonu azalır. Çay içilmesi, yenilen besinler içinden demir tuzlarının absorpsiyonunu azaltır. Bu olayın çay içindeki tanin'in demirle kompleks yapmasına bağlı olması olasıdır. Bununla beraber, devamlı çay içmenin demir eksikliği anemisine yol açtığı gösterilmemiştir. (iv) Besin içinde demir azlığı: Yeterli derecede be-

sin alamama, karbonhidrattan zengin ve proteinden fakir diyetle beslenme gibi durumlarda görülür. Kepeksiz buğday unu ve ondan yapılan ekmek az demir içerdiğinden bazı Batı ülkelerinde ekmek, içine yaklaşık olarak yüzbinde 3-4 oranında demir katılarak zenginleştirilmiştir. Ekmeğe dayalı diyet, ülkemizde Batı ülkelerindekine göre çok daha yaygın olduğu için böyle bir uygulama Türkiye'de halk sağlığı yönünden daha da önemlidir.

Pernisyöz anemi ve B_{12} vitamini eksikliğine bağlı diğer anemiler

Pernisyöz anemi daha ziyade 50 yaşından yukarı kimselerde görülen ve oluşmasında genellikle otoimmünitenin rolü bulunan **makrositik** nitelikte bir anemidir. Bu hastalıkta primer lezyon mide mukozasındadır ve otoimmün gastrit oluşmuştur; mukoza atrofiktir veya tümör dokusu tarafından istila edilmiştir. Histamin veya betazol injeksiyonuna yanıt vermeyen bir aklorhidri mevcuttur. Mide mukozasından asid salgılanması yanında, **intrinsik faktör** diye adlandırılan endojen maddenin mide içine salgılanması da durmuştur. Normal durumda, besinler içindeki **B_{12} vitamini (eski adıyla ekstrinsik faktör)**, midenin fundus kısmından salgılanan intrinsik faktörle kompleks yaptıktan sonra ince barsağın ileum kısmından absorbe edilir. İntrinsik faktör yokluğunda besinler içinde kısıtlı miktardaki B_{12} vitamini absorbe edilemez (B_{12} vitamini malabsorpsiyonu gelişir) ve zamanla pernisyöz anemi gelişir. Total veya subtotal gastrektomi de pernisyöz anemiye neden olabilir. Pernisyöz anemili hastalarda günlük besin içindeki B_{12} vitamini miktarı eksik olabilir veya olmayabilir.

Pernisyöz anemi dışında diğer bazı durumlarda da B_{12} vitamini eksikliğine bağlı makrositik nitelikte anemi gelişebilir. Bunun örnekleri malabsorpsiyon sendromu, B_{12} vitamini içeren hayvansal kaynaklı besinleri yememe, rejyonal ileit (Crohn hastalığı), mide ve ileum rezeksiyonu gibi durumlardır. Barsak divertikulozisi ve mide-barsak kanalı üzerindeki cerrahi girişimle oluşturulan kör-kangal gibi durumlarda kalın barsak florası ince barsağa kadar uzanır; flora içindeki mikroorganizmalar intrinsik faktör-B_{12} vitamini kompleksini ayrıştırarak vitaminin absorpsiyonunu engelleyebilirler. Ülkemizde görülmeyen bir barsak tenyası türü olan Diphyllobotrium latum da aynı nedenle B_{12} vitamini eksikliği anemisine neden olur.

Azot protoksid ile uzun süre anestezi edilen hastalarda kemik iliğinde megaloblastik değişikler oluştuğu ve bu maddeye uzun süre maruz kalan kimselerde, myelonöropati ile kendini gösteren B_{12} vitamini eksikliği hali ortaya çıktığı son zamanlarda bildirilmiştir. Azot protoksid, B_{12} vitamininin kobalt atomunu oksidleyerek vitamini inaktive eder.

Pernisyöz anemi ve benzeri B_{12} vitamini eksikliği hallerinde alyuvarların cüssesi normalden büyüktür ve hemoglobin içeriği artmış olabilir. Serumda B_{12} vitamini düzeyi ileri derecede azalmıştır. Demir metabolizmasında ve hemoglobin yapımında bir bozukluk yoktur. Kemik iliği **hiperplastik** durumdadır; normoblastların yerini **megaloblastlar** almıştır. Kemik iliği yönünden **megaloblastik bir anemi** sözkonusudur. Kemik iliği hücrelerindeki temel bozukluk B_{12} vitamini eksikliği nedeniyle, **folik asid ütilizasyonunun bozulması** ve buna bağlı olarak, hücre çoğalması için gerekli DNA sentezinin ve mitozun yavaşlamasıdır. Eritroid seri hücreleri frajildir ve kemik iliği içinde erken olarak yıkılırlar ("intramedüller hemoliz").

Anemiye eşlik eden önemli bir bozukluk SSS (özellikle omuriliğin arka ve yan yolaklarında) ve periferik sinir sisteminde gelişen organik lezyonlara bağlı **nörolojik sendromdur.** Bu sendrom anemili olguların yaklaşık yarısında görülür. Sindirim kanalı mukozasında epitel hücrelerinin yenilenmesinin yavaşlamasına bağlı olarak genel bir malabsorpsiyon sendromu, glossit ve benzeri bozukluklar oluşabilir.

Folik asid eksikliğine bağlı anemi

Besinler içinde yeteri kadar folik asid alınamaması ya da alkolizm veya askorbik asid eksikliği gibi durumlarda olduğu gibi folik asidin vücuttaki biyotransformasyonunun bozulması ve barsaktan, absorpsiyonunun azalması (malabsorpsiyon sendromu ve fenitoin, fenobarbital ve diğer bazı ilaçlarla tedavi sırasında olduğu gibi), gebelik, kronik karaciğer hastalıkları ve folik asid antagonisti olan metotreksat, pirimetamin, trimetoprim (ve onu içeren ko-trimoksazol) ve benzeri ilaçlarla tedavi, folik asid eksikliği anemisine neden olabilir. Folik asid eksikliğinde alyuvarların folat düzeyi 125 mg/L'nin altına inmiştir.

Hematolojik bozukluklar, folik asid ile B_{12} vitamini arasındaki ilişki nedeniyle pernisyöz anemide görülene benzer; **makrositik** nitelikte bir anemi vardır. **Nörolojik bozukluklar genellikle görülmez. Folik asid** pernisyöz aneminin hematolojik bozukluklarını düzeltir; **nörolojik bozukluklarına dokunmaz veya daha kötüleştirir.**

Folik asid eksikliğine bağlı anemide pernisyöz anemiden farklı olarak, kemik iliğinde **eritroid serinin hücreleri yanında, myeloid serinin hücreleri de** belirgin bir biçimde bozulmuşlardır; ilikte megaloblastlar yanında **dev metamyelositler** de belirir. Kanda **lökopeni** olur; polimorf lökositlerin çekirdeklerinin segmentasyonu fazlalaşmıştır. Trombositopeni de gelişebilir. B_{12} vitamini eksikliğinde ise myeloid hücrelerdeki bozukluk fazla belirgin değildir.

Folik eksikliği anemisinde de **kemik iliği hiperplastik durumdadır.** Gastrointestinal bozukluklar gelişebilir; fakat **aklorhidri olmaz.**

Eksiklik anemilerinde tedavi ilkeleri

Yukarıda belirtilen üç tür anemide sadece eksik olan faktörü vermek suretiyle tedavi yapılır. Bu faktörlerin sadece birinin eksikliğine bağlı anemide diğerlerinin de verilmesi gereksizdir; hatta zararlı olabilir. Tedaviden önce aneminin tipini ve etyolojisini belirlemek gerekir; polifarmasiye kaçan tedavinin bugün varolan tanı yöntemleri karşısında anemi tedavisinde yeri yoktur. Eksik olan madde-

nin saptanmasından sonra onunla tedaviye başlandığında kan tablosundaki düzelme çok çabuk (genellikle birkaç gün içinde) başlar.

Eksikliğin ikincil nitelikte olduğu durumlarda mümkünse birincil bozukluğun düzeltilmesi gerekir.

Eksiklik anemilerinde kullanılan ilaçlara bundan sonraki iki konuda değinilmiştir.

Demirin Farmakolojik Yönü

İnsan ve diğer pekçok canlı türü için demir esansiyel bir elementtir. Kanın en önemli fonksiyonel komponentini oluşturur; dokuya oksijen taşınması ve böylece dokudaki oksidasyon olaylarının sürdürülmesi için gereklidir. Vücutta ve besinler içinde büyük kısmı organik maddelerle birleşmiş durumda bulunur.

Besin maddeleri arasında en fazla demir içerenler, kasaplık hayvanların karaciğer, böbrek, kalp ve dalak gibi iç organları, yumurta sarısı ve bira mayasıdır. Bitkisel besinlerden kuru baklagil tohumları (kuru fasulye gibi) ve buğday jermi de fazla demir içerirler. Sayılan besinlerin 100 g'ında bulunan demir miktarı 5 mg'ın üstündedir. Daha az oranda olmak üzere tavuk, balık ve diğer deniz ürünleri dahil bütün et türlerinde, kabuğundan (veya kepeğinden) ayrılmamış buğday tanesi ve ondan yapılan unda, yulafta, yeşil sebzelerde, incir, ceviz ve fındıkta da bulunur. Buna karşılık sütte, sütten yapılan ürünlerde ve yeşil olmayan sebzelerin çoğunda demir içeriği düşüktür (1 mg/100 g'dan az).

Vücutta bulunuş şekilleri ve fizyolojik önemi

İki değerli demir iyonu, **hem'in** fonksiyonel (prostetik) grubunu oluşturur. **Hemoglobin** şeklinde, kanın oksijeni akciğerlerden dokulara taşımasını sağlar. Hemoglobin 64.5 kilodalton molekül ağırlığında bir proteindir ve molekül başına 4 ferro iyonu (Fe^{2+}) içerir. Normal insanda, **alyuvarlar içinde** 100 ml (bir dl) kanda erkeklerde ortalama 15 g ve kadınlarda 14 g kadar hemoglobin bulunur. **Hemoglobin, gramı başına** 3.4 mg demir içerir. Başka bir deyişle kanın mililitresinde yaklaşık 0.5 mg demir bulunur; bu değeri eritrositlerin kitlesine göre belirtmek gerekirse, hematokrit ölçümü sırasında çöktürülmüş eritrositlerin mililitresinde 1.1 mg demir vardır. **Kandaki toplam hemoglobin**'in ortalama miktarı, normal cüsseli (70 kg) erişkin erkekte 650 g ve kadında 600 g kadardır; bu, erkeklerde yaklaşık 2.2 g ve kadınlarda 2.0 g demire eşdeğerdir. Hemoglobin şeklinde tutulan demir, vücuttaki toplam demirin erkeklerde yaklaşık % 60'ını ve kadınlarda % 75'ini oluşturur.

Vücuttaki demirin erkeklerde yaklaşık % 25'ini, kadınlarda % 15'ini **dokularda yerleşmiş fonksiyonel demir** oluşturur. Bu, çizgili kas ve özellikle myokard hücrelerinde bulunan **myoglobin**'in ve dokularda yaygın olarak bulanan **hemli veya hemsiz demire–bağımlı enzimlerin** içerdiği demirden ibarettir. **İskelet kasları ve myokardda** normal cüsseli bir erişkin erkekte 40 g kadar myoglobin bulunur ve 130 mg demir içerir; bu değerler kadınlarda yaklaşık % 20 daha düşüktür. Hemoglobin gibi hem bileşiği olan myoglobin, oksijen tüketim hızı görece yüksek olan ve duruma göre daha da yükselebilen sözkonusu yapılarda hücre içinde oksijenin gereksinmeye uygun bir şekilde kullanılmasını ve oksijen açığının kısmen kompanse edilmesini sağlar. **Demirli enzimlerin içerdiği toplam demir,** erişkin bir erkekte 300 mg kadardır; bunun büyük bir kısmı hemli enzimlerde (sitokrom c, katalaz, peroksidaz gibi) ve daha az bir kısmı hemsiz enzimlerde (ksantin oksidaz ve mitokondrilerin α–gliserofosfat oksidazı gibi) bulunur. Bu enzimler hücrelerde oksidasyon, enerji oluşumu ve enerji transferini gerçekleştirirler ve çeşitli metabolitlerin yıkılmasını sağlarlar.

Vücutta varolan **depolanmış demirin** büyük bir kısmı başta **retiküloendotelyal sistem ve karaciğer hücreleri** olmak üzere dokularda **depo edilmiştir;** az bir kısmı plazmada **transferrin–demir kompleksi** şeklindedir. Dokularda demir, **ferritin** adı verilen bir proteine bağlı olarak depolanır. Ferritin görece cüsseli bir moleküle sahiptir; apoferritin kısmının molekül ağırlığı 450 kilodaltondur. Ferritin molekülü, kitlesinin yaklaşık % 30'una varabilen bir oranda ferrik oksid fosfat türevi şeklindeki demir bileşiği içerir. Hücrede toplanan demir miktarı arttığında, ferritin molekülleri kümeler (agregatlar) oluştururlar ve böylece **hemosiderine** dönüşürler. Dokulardaki depo demirin normal durumda 1/3'ü hemosiderinle, 2/3'ü ferritin ile birleşmiş şekildedir. Vücutta demir birikmesi olursa oran, hemosiderin'in lehine olarak değişir ve **hemakromatozis** gelişebilir. Erkekler bu duruma kadınlardan daha elverişlidir. Depo demirin direkt bir fizyolojik fonksiyonu yoktur; vücutta **yedek demir** görevi yapar ve demir alımının azaldığı durumlarda eksikliği bir süre telafi eder.

Farmakokinetik özellikleri

Demir gerek besinsel madde ve gerekse ilaç olarak, farmakokinetik özellikleri yönünden, diğer maddelere göre önemli ve ilginç farklılıklar gösterir. Kısaca belirtmek gerekirse vücuda girişi ve özellikle vücuttan çıkışı çok kısıtlanmış olan bir maddedir; organizmada varolan demir stoku kapalı bir devre içinde tekrar tekrar kullanılır ("recycling" yapılır). Tek sözcük ile hücreler için " sınaşık" bir metaldir.

Absorpsiyon: Besinler içinde demir, daha çok **ferrik** (Fe^{3+}) demir şeklindedir ve genellikle organik maddelerle **tuz veya şelasyon yapmak suretiyle** bağlanmış durumdadır. Midenin asid ve pepsin salgılaması aşağıdaki olaylar nedeniyle demir absorpsiyonunu artırır. Midenin **asid ortamı,** proteinlerin pepsin tarafından sindirimi ile oluşan amino asidler ve besinler içinden serbest kalan diğer asidik maddeler, bağlı demiri, serbest ferrik demir haline veya daha kolay–ayrılabilir ferrik demir haline getirir. Proteinlerin kısmi sindirimi sonucu midede oluşan **amino asidler**in diğer bir katkısı: (i) demirle suda çözünen şelatlar yaparak ve (ii) ferrik demiri ferro demire indirgeyerek onun absorpsiyonuna yardım etmeleridir . Açıklanan nedenlerle

proteinden zengin olan etli yiyecekler ve askorbik asid demirin barsaktan absorpsiyonunu kolaylaştırır. Etin yaptığı etki, kısmen mide asid salgısını artırmasına bağlıdır. Besinler içinde **hem şeklinde bulunan demir,** aşağıda belirtildiği gibi ayrışmaksızın mukoza epitel hücrelerine girer.

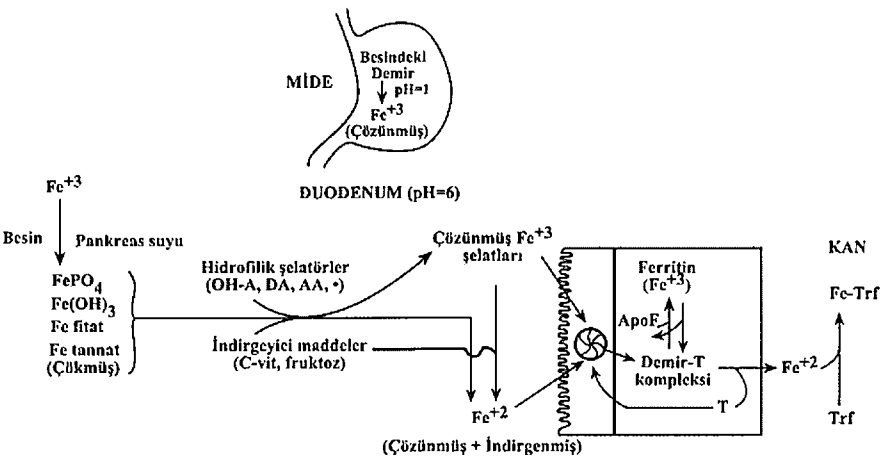
Besinler içinde bulunan demir, **iki şekildedir;** şöyle ki (i) et ve diğer hayvansal besinlerin çoğunda **hem** demiri şeklindedir, (ii) başta bitkisel besinler olmak üzere diğer besinlerde **hem–olmayan (non–hem) şekildedir.** Demirin barsaktan absorpsiyonu **iki ayrı yolak** üzerinden olur: **(i) hem absorpsiyon yolağı** ve (ii) mide–barsak kanalında **ferro veya ferrik demir tuzu haline gelmiş demirin absorpsiyon yolağı.**

Hem demiri; hayvansal besinlerin içindeki hemoglobin, myoglobin, ve diğer hemli proteinlerden kaynaklanır. Mide suyu içindeki aside ve proteazlara maruz kalma, hem'i apoprotein'inden koparır. Serbest kalan hem, gastrointestinal epitel hücreleri tarafından hızlı bir şekilde ve yüksek bir oranda içeri alınır (uptake yapılır). Bu nedenle **hem demirinin biyoyararlanımı,** hem–olmayan demirinkine göre daha yüksektir ve besinler tarafından pek etkilenmez. Besinlerdeki **hem–olmayan demir**den mide–barsak kanalında oluşan ferro veya ferri tuzlarının biyoyararlanımı ise düşüktür ve önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Şöyle ki midenin asidik ortamında ferro demir de, ferri şeklinde olan da suda çözünür durumdadır. Gastrektomililerde veya başka nedenlerle aklorhidrik olanlarda demir absorpsiyonu azalır. Duodenumda lumendeki sıvının pH'si yükseldiği için ferrik demir kısmen, suda çözünmeyen ferrik hidroksidlere dönüştürülür ve absorpsiyon olanağını kaybeder. Ancak ferrik demirin bir kısmı, orada hidroksilli veya dikarboksilli organik asidler, amino asidler ve şekerler tarafından suda çözünen ferrik şelatlara dönüştürülür. Ayrıca, besinlerde bulunan **askorbik asid** veya proteinlerin hidrolizi sonucu salıverilen **metionin ve sistein gibi indirgeyici maddeler** asid ortamda ferrik demir iyonunu kısmen, **ferro demir iyonuna indirgerler.** Ferro demir iyonu, daha az asidik veya nötral bir ortamda da suda çözünür ve dolayısıyla absorpsiyona daha elverişli durumdadır. Hem–olmayan demirden türeyen demir tuzları kısmen; ince barsağın mideden daha az asidik olan ortamında (pH'si yaklaşık 5–7), besinlerde bulunan fosfatlar, oksalatlar, taninler, hububat türü besinlerde bulunan fitik asid, nötral deterjan nitelikli lifler ve diğer bazı maddeler tarafından, büyük bir kısmı suda çözünmeyen kompleksler halinde çöktürülür. Buğdayın görece fazla fitik asid içermesi nedeniyle, undan yapılan besinler içindeki demirin ancak % 5'i absorbe edilebilir. Normal bir diyette bulunan demirin ortalama % 6'sı hem demiri olduğu halde, yukarıda belirtilen durum nedeniyle absorbe edilen demir içinde hem demirinin payı beklenilenden çok daha yüksektir (% 37).

Sonuç olarak demirin absorpsiyonu **duodenumda ve jejunumun duodenuma yakın bölgesinde** olur; biraz da midede absorbe edilir (Şekil 93.1).

Demirin, yukarıda belirtilen yerlerdeki mukoza epitel hücreleri içine alınması, **enerjiye bağımlı ve düzenlenebilir bir şekilde aktif transportla** olur. Bu transportun hızı, vücudun gereksinimine uygun olarak çalışan bir mekanizma ile düzenlenir. Mide–barsak kanalının epitel hücrelerinde etkinlik gösteren ve demir absorpsiyonunu kısıtlayan bu mekanizma **"mukoza bloğu"** diye adlandırılır. Sözü edilen durum nedeniyle, demir ilaç olarak yeterli dozda verildiğinde, ilk dozdan sonra gelen diğer dozların biyoyararlanımı (absorpsiyon oranı) daha düşüktür ve dozlar tekrarlandığında giderek daha da azalır. Ancak dozlar arasındaki interval uzun olursa azalma pek belirgin olmaz.

Mukoza epitel hücresi içine alınan **demirin oradaki yazgısı,** iki seçenekten birine uyar. Birincisi demirin sitosoldaki **ferritin'in içine katılmasıdır**; bu şekildeki demirin çoğu dolaşıma geçme olasılığını yitirir ve barsak epitel hücresi 3–5 günlük ömrünü tamamlayıp lumene dökülünce ferritin içindeki demir de lumene atılmış olur. İkinci se-



Şekil 93.1. Duodenumda demir absorpsiyonunun şematik gösterilişi. Midede besin içindeki demir, serbest Fe^{3+} haline geçer; duodenumun daha az asidik ortamında ise büyük kısmı suda çözünmeyen demir bileşikleri halinde çöker. Hidrofilik şelatör maddeler olan hidroksilli asidler (OH-A), dikarboksilli asidler (DA), amino asidler (AA) ve şekerler (Ş) tarafından , çözünmüş Fe^{3+} şelat haline getirilir. C vitamini, metionin vb. maddelerle Fe^{2+}'ye indirgenir. Barsak epitel hücresinin lumene bakan yüzünde membran içinde yerleşmiş bir taşıyıcı moleküle (T) bağlanarak aktif transportla hücre içine alınır. Orada kısmen apoferritin ile (ApoF) birleşerek ferritin halinde depolanır; kısmen de Fe^{2+} halinde hücreden dolaşıma geçer ve kanda transferrin (Trf) ile bağlanarak taşınır.

çenek demirin **ferritin'e katılmadan serbest kalmasıdır**; bu şekildeki demir mukoza kapilerleri içinde dolaşan **kana transfer edilir** ve orada ferrik demir halinde **transferrin ile birleşir.** Serbest demirin hücre içinde lumene bakan apikal yüzden, serozal yüze nasıl taşındığı belli değildir; hücre içinde transferrin–benzeri bir molekül tarafından taşındığı ileri sürülmüştür.

Günlük demir absorpsiyonu, günlük ortalama kayba kural olarak eşittir. Şöyle ki normal durumda **erkekler** barsaktan **günde yaklaşık 1 mg ve kadınlar yaklaşık 1.4 mg demir absorbe ederler.** Bu miktar, günlük diyetteki demirin kabaca % 5–10'una eşdeğerdir. **Günlük demir gereksinimi,** erişkin sağlıklı erkeklerde 5–10 mg ve premenopozal kadınlarda 7–20 mg kadardır. Vücutta demir eksikliği varsa, demir depoları boşalmışsa veya eritropoiez hızlanmışsa, besinler içinden absorbe edilen günlük demir miktarı bir tavan değere kadar (normaldekinin beş katına kadar) artar. Demir depolarının çok fazla boşaldığı **ağır demir eksikliği anemilerinde** tavan 40 mg'ın üstüne yükselebilir; her gün bu miktar demir absorbe edildiğinde sözkonusu klinik durumda kemik iliğinde alyuvar yapım hızı normalin 2–3 katına çıkabilir. Doğaldır ki besinler içinde veya ilaç içinde bu kadar demir yoksa absorpsiyon hızı artmış olsa bile günlük absorpsiyon bu değere ulaşamaz. Öte yandan, demir depolarının aşırı yüklendiği durumlarda veya eritroid hipoplazi varsa, absorbe edilen günlük demir miktarı normaldekinden daha düşük olur.

Demir'in absorpsiyonunda **ikincil bir mekanizma,** ilaç şeklinde ağızdan fazla miktarda demir verildiğinde etkinlik kazanır. Bu durumda demir **pasif difüzyonla kontrolsuz bir şekilde absorbe edilir** ve fazla demir yüklenmesi sonucu vücutta hemosideroz oluşabilir.

Demir tuzları, **yavaş (kontrollu)-salımlı tablet veya kapsül** halinde verildiğinde mide–barsak kanalındaki suda çözünmüş demir konsantrasyonu fazla yükselmediğinden bulantı, kusma, epigastrik ağrı, diyare ve konstipasyon gibi lokal etkiye bağlı belirtiler aynı miktar demirin klasik hızlı-salımlı farmasötik şekilde verilmesine göre daha seyrek görülür. Böyle bir uygulamanın demirin absorpsiyon yapan barsak segmentine daha düşük konsantrasyonda arzedilmesi gibi bir sakıncası varsa da pasif difüzyonla bu segmentin ötesinden olan absorpsiyon, sözkonusu sakıncayı telafi edebilir. Nitekim yapılan incelemeler, kontrollu-salımlı farmasötik şekilde alınan demirin, absorpsiyonunun azalmadığını, hatta besinlerle birlikte alınma durumunda bu şekildeki demirin, klasik şekilde alınana göre daha fazla absorbe edildiğini göstermiştir. Ayrıca kontrollu-salan şekillerin bazıları, barsağın hızlı absorbe eden bölgesi olan **duodenumda daha fazla salıveren hedeflendirilmiş (targeted) salımlı şekillerdir.**

Ağızdan demir bileşikleri ile birlikte antasid ilaçlar alınmamalıdır; bu ilaçlar demirin büyük bir kısmını barsakta suda çözünmeyen kompleksler halinde çöktürürler. Tetrasiklinler ve fluorokinolonlar gibi antibiyotikler demirle şelat oluşturarak onun absorpiyonunu azaltabilirler. Demir sülfat, ağızdan birlikte alınan tiroksinle suda zor çözünen bir kompleks yapar ve tiroksin'in biyoyararlanımını ve terapötik etkinliğini düşürür.

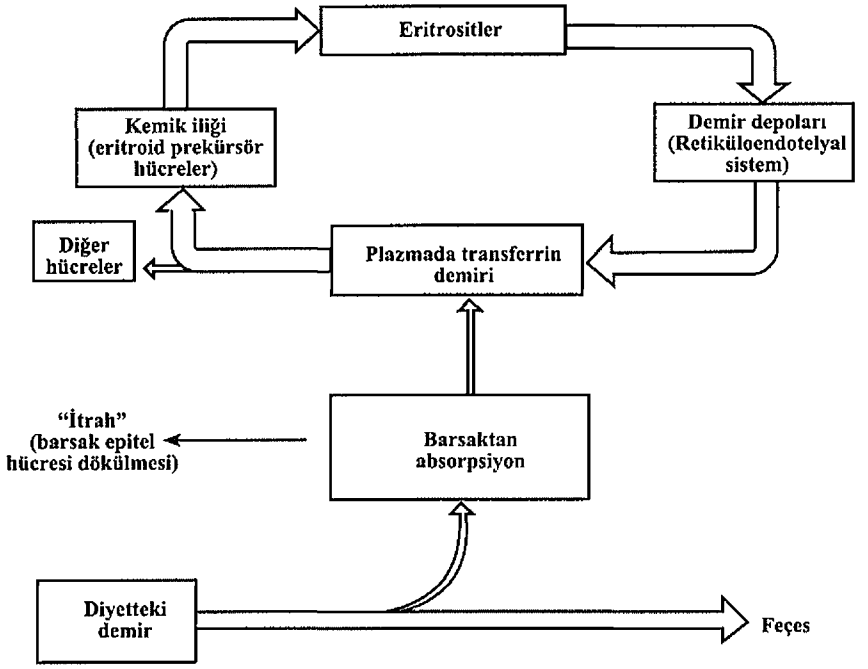
Dağılımı: Absorbe edilen ferro demir, kanda oksidlenerek ferrik demir halinde, **transferrin** adlı demir bağlayan bir α_1–glikoprotein ile kompleks yapar ve plazmada bu şekilde taşınır. Kanda demirin oksidlenmesi, bakır bağlayan bir globülin olan seruloplazmin tarafından katalize edilir.Transferrin'in molekül ağırlığı 76 kilodalton'dur ve molekül başına 2 tane Fe^{2+} bağlayabilir.

Plazmadaki **transferrine bağlı demir**in çok az bir kısmı barsak mukozasından gelir. Büyük bir kısmı (% 95'ten fazlası), makrofajların zedelenmiş veya yaşlanmış eritrositleri fagositlemesinden (yutmasından) sonra onlar içinde serbest kalan ve tekrar kana verilen **("recycling" yapan) demir**dir. Eritrositlerin normal ömrü 120 gün olduğundan makrofajlar tarafından günlük demir alımı, kandaki total hemoglobin demirinin 1/120'si veya kabaca % 1'i kadardır (20–22 mg/gün). Sözkonusu makrofajlar dalakta, karaciğerde ve diğer bazı organlarda retiküloendotelyal sistem içinde bulunurlar. Bunların içinde hemoglobin demiri, ferrik demire oksidlenir ve sonra hem ile globin birbirinden ayrılır. En sonunda demir ve biliverdin oluşur. Normal koşullarda makrofajlar, aldıkları demire yakın miktardaki demiri kana verirler ve bu demir transferrin ile kompleks yapar. Ancak, demire karşı değişen gereksinimi karşılamak için makrofajlar fagositledikleri eritrositlerden gelen demirin bir kısmını ferritin ve hemosiderin şeklinde depolarlar. Akut hemoraji ve sonrasında olduğu gibi, kaybı karşılamak için yıkılandan daha fazla demiri kana verirler. Aplastik anemide olduğu gibi yıkılana göre daha az eritrosit üretiliyorsa makrofajlar içinde tutulma artar.

Plazmada transferrin konsantrasyonuna bağımlı olan **total demir bağlama kapasitesi** 250–400 μg/100 ml'dir ve sekse göre farklılık göstermez. Oysaki normal erişkinlerde plazmada proteine bağlı total demir, kadınlarda 90–120 μg/100 ml ve erkeklerde 120–140 μg/100 ml kadardır. O halde normalde kapasitenin yaklaşık 1/3'ü dolu veya doyurulmuş durumdadır. **Demir eksikliği anemilerinde üç özellik** göze çarpar: (i) proteine bağlı demir konsantrasyonu azalır, (ii) total bağlama kapasitesi (transferrin konsantrasyonu) artar ve (iii) boş kalan (doyurulmamış) kapasite fazlalaşır. Transferrin karaciğer hücrelerinde yapıldığından hepatoselüler zedelenme hallerinde plazmanın total demir bağlama kapasitesi azalır. Bu durumda plazmanın demir konsantrasyonu da düşer.

Plazmada demir **dinamik bir denge** halinde tutulur. Barsaktan gelen demirle yeni transferrin–demir kompleksi oluşurken, öte yandan, plazmada transferrin ile birleşmiş şekilde taşınan demirin büyük bir kısmı (yaklaşık % 80'i), retikülositler dahil kemik iliğindeki öncül hücrelere ve geri kalan kısmı depolanmak üzere karaciğerdeki retikuloendoteliyal hücrelere ve hepatositlere transfer edilir.

Plazmadan **demir–transferrin kompleksi (diferrik transferrin) alımı** (uptake'i) yapan yukarıda adıgeçen



Şekil 93.2 Demirin vücuttaki yazgısı (recycling, demir döngüsü).

hücrelerin yüzeyinde, bu kompleksi yüksek afiniteli bir şekilde bağlayan **transferrin reseptörleri** vardır. Kompleksin bu hücrelere girişi, reseptör–aracılı endositoz olayı ile olur. İnsan retikülositlerinin herbirindeki reseptör sayısı yaklaşık 300.000'dir ve kemik iliğindeki gelişmekte olan hücrelerde daha da büyük sayıda reseptör bulunabilir. Hücre içine giren kompleks orada non–lizozomal asidik bir vezikül içine alınır ve demir kompleksten koparılır; geriye kalan apotransferrin–reseptör kompleksi membrana geri döner ve tekrar kullanılır **(recycling).** Transferrin alımı yapan hücrelerin sitoplazma membranında **reseptör dansitesi (sıklığı)** adaptif değişmeler gösterir. Demir eksikliği veya hemolitik anemide reseptör dansitesi artar, buna paralel olarak serumda transferrin reseptör fragmenti düzeyi yükselir ve bu olaydan tanıda yararlanılabilir. Demir, **eritroid hücreler içinde iki olaya maruz kalır:** (i) mitokondrilere transfer edilerek orada protoporfirine katılır ve sonuçta hem'e dönüştürülür ve (ii) ferritin ile birleştirilerek depo edilir. Bu son şekildeki demir, olasılıkla hem sentezinde kullanılmaz.

Eritroid öncül hücrelerde, hücrenin demir gereksinimi arttığında sitoplazma membranı üzerindeki reseptörlerin sıklığı da artar; diğer hücrelerde reseptör sıklığı değişme göstermez ve onların demir alım kapasitesi kısıtlıdır. Hemolitik anemilerde kemik iliğindeki eritroid hücrelere demirin giriş hızı bu sayede 5–10 kat artar; aplastik anemide ise bunun tersi olur.

İntravenöz yoldan radyoaktif demir (^{50}Fe) vermek suretiyle insanlarda yapılan incelemelerde, dışardan verilen demirin normal deneklerde plazmadaki yarılanma ömrünün yaklaşık 1.5 saat olduğu bulunmuştur. Demir eksikliği anemilerinde ve kemik iliğinin hiperplastik olduğu diğer anemi türlerinde bu süre ileri derecede kısalır. Aplastik anemilerde ise uzar. Bu durum da **plazmadaki demir dengesini etkileyen en önemli kayıp (drenaj) yeri**nin kemik iliği olduğunu gösterir.

Depolama: Yukarıda açıklandığı gibi dalak ve diğer bazı organların retikülоendotelyal sistemindeki makrofajlar içinde, karaciğer hücrelerinde (hepatositlerde) ve kemik iliğindeki öncül hücrelerde demir **ferritin** şeklinde ve ondan türeyen **hemosiderin** şeklinde depolanır. Ferritin, bütün memeli hücrelerinde bulunmuş ve demir depolanması ile ilgili olan hücrelerde daha fazla olduğu saptanmıştır.

Depolanmayı sağlayan molekül, **demire–bağlanmamış ferritin (apoferritin) makromolekülü**dür ve içindeki boşluğu (santral kaviteyi) çevreleyen **24 alt–birimden oluşan küresel bir proteindir.** Her bir apoferritin molekülünün, santral kavitesi 4.500 demir atomu depolayabilir. Bu nedenle yüksek kapasiteli bir bağlanma yeri teşkil eder; diğer bir önemli özelliği de demiri oldukça çabuk bağlayıp, çabuk salıvermesidir. Hücrelerin içinde ve plazmada ferritin, kısmen apoferritin (demirsiz) durumdadır. Plazmadaki ferritin, reaktif protein özelliği gösterir; infeksiyon ve diğer stres hallerinde düzeyi artabilir. Ferritin'in plazmada demirin taşınmasındaki katkısı, transferrin'inkinin yanında çok düşük kalır. Plazmadaki transferrin'i düzeyi, vücuttaki demir depolarının durumuna paralel değişme gösterir; bu nedenle demir eksikliği anemilerinde düzeyi çok düşer, aşırı demir yüklenmesi halinde ise artar. Eritroid hücrelerin içindeki ferritin agregatları, kemik iliği yaymaları Prusya mavisi ile boyandığı zaman, " siderotik granüller" halinde ışık mikroskobunda görülebilir. Demir eksikliği anemisinde eritroblastların bu granülleri kaybolur.

Depolanmış toplam demir miktarı (demir rezervi), erkeklerde 13 mg/kg (yaklaşık 1 g) ve kadınlarda 4

mg/kg'dır. Bu duruma göre depo demiri (ferritin+hemosiderin şeklindeki demir) vücuttaki toplam demirin, erkeklerde % 20–25'ini ve kadınlarda % 10–15'ini oluşturur; demirin kalan kısmı hemoglobin ve myoglobin içinde, hemli enzimlerde ve transferrin şeklinde plazmada bulunur.

Eritrosit üretiminin, yıkımına göre daha fazla olduğu durumlarda **depo demir mobilize edilir ve ferro demir halinde plazmaya geçer;** ancak ferritin şeklinde dokuda tutulan demirin mobilizasyonu, plazmada transferrin ile kompleks yapmış demirinkinden daha yavaştır. Vücuda dışardan aşırı miktarda demir girdiği takdirde bunun bir kısmı karaciğerde **hemosiderin halinde** toplanır. Hemosiderin, demir/protein oranı yüksek olan ve suda çözünmeyen demir agregatından oluşur; ferritinden türer. Ancak ferritin'in hemosiderine dönüşmesi ile ilgili kimyasal reaksiyonlar halen aydınlatılmamıştır. İnsandan, yinelenerek kan alınırsa dokulardaki hemosiderin depoları mobilize edilir. Ancak, demirin hemosiderinden ayrılması, ferritinden ayrılmasına göre daha zordur.

İtrah: Vücuda günlük demir girişi, günlük kayba göre düzenlenir. Normal durumda günde 1–1.5 mg dolayında demir kaybı olur. Demir plazmada **transferrin'e çok sıkı bir şekilde bağlandığı için,** normal durumlarda böbreklerden, karaciğerden veya ter bezlerinden çok az miktarda itrah edilir. Ancak **proteinüri**ye neden olan böbrek hastalıklarında, idrarda protein ile birlikte demir de itrah edilir ve bu, demir eksikliği anemisine yol açacak miktarda olabilir.

Demirin vücuttan kaybı esas olarak; **demir (ferritin) içeren hücrelerin dökülmesi** sonucu olur. Alışıldık anlamda bir itrah, yukarıda belirtildiği gibi, pek sözkonusu değildir. Şöyle ki barsaktaki epitel hücrelerinin ömrü 3–5 gün kadardır yani her gün bu hücrelerin 1/5–1/3'ü lumene dökülür; onlarla birlikte vücutta demir kaybı olur. Üriner kanaldaki hücre dökülmesi ve cildin üst tabakasının dökülmesi de demir "itrahı"na katkıda bulunur.

Kadınlarda **her bir menstrüasyon esnasında yaklaşık** 35–75 ml kadar kan kaybı olur; bunun demir olarak eşdeğeri, 17–37 mg kadardır. Bu miktar bir ayın günlerine yayılırsa kadınlarda günde yaklaşık 0.5–1 mg'lık bir **gereksinim fazlalığı** bulunduğu sonucuna varılır.

Günlük gereksinim

Günlük demir gereksinimi, normal kişilerde **diyete, yaşa, sekse ve diğer bazı faktörlere** bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Erişkin erkekler ve postmenopoz dönemindeki kadınlar demir gereksinimi en düşük olan grubu oluştururlar. Menstrüasyon nedeniyle üretken çağdaki kadınlarda gereksinim daha fazladır. Gebelik durumu, o sırada menstrüasyonla demir kaybı olmamasına karşın, gelişen fötusun çektiği demir nedeniyle gereksinimi önemli ölçüde artırır. Laktasyon sırasında da menstrüasyon kesilmiş olduğundan bu yoldan demir kaybı olmaz; bu durum sütten olan kaybı kısmen telafi eder ve gereksinim gebelik sırasında olduğu kadar fazla artmaz. Süt içinde kaybolan demir miktarı günde ortalama 0.5 mg kadardır. Bebeklerde çabuk büyüme nedeniyle, vücudun cüssesine ve kan hacmine göre demir gereksinimi görece epey fazladır. Çocuklarda gereksinim, erişkin erkeklerdekine aşağı yukarı eşittir.

Karbonhidrattan zengin diyet, az demir içermesi ve absorpsiyon oranını düşürmesi nedeniyle, ilave demir alınmasını gerektirir. Bu nedenle bazı batı ülkelerinde una kg başına 29–36 mg demir katmak suretiyle **demirden zenginleştirilmiş un** kullanılır. Süt ve süt ürünleri ile beslenenlerin de günlük demir alımı düşük kalır; bebeklere, hem hızlı büyümeleri nedeniyle ve hem de günlük diyet içinde sütün ağırlığı nedeniyle ilave demir verilmesine gerek vardır. Proteinden zengin diyet, **özellikle etten zenginse,** etin gerek görece fazla demiri içermesi ve gerekse, daha önce belirtildiği gibi demiri, biyoyararlanımı yaklaşık beş kez daha yüksek olan hem–demiri şeklinde içermesi nedeniyle yeterli demir alınmasını sağlar.

Demir gereksinimi, diyetin nitel ve nicel durumu nedeniyle ülkeler arasında değişiklik gösterir. A.B.D. ve İngiltere'de ilgili resmi kurulların tavsiye ettiği günlük demir rasyonları bu konuda genel bir bilgi vermek için basitleştirilmiş olarak Tablo 93.1'de ve daha ayrıntılı olarak Kitabın 5. Baskı 3. Cilt s. 3008'de gösterilmiştir. Besinlerin demirle aşırı derecede zenginleştirilmesinin erkeklerde hemokromatozise yol açabildiği İsveç'te saptanmıştır.

Demir preparatları

Demir eksikliği anemilerinin tedavisinde kullanılan demir preparatları **genellikle ağız yolundan kullanılırlar;**

TABLO 93.1

Tavsiye edilen günlük demir rasyonları ("recommended daily allowances", mg elementel demir olarak)[1]

Yaş ve durum	Miktar (mg)	Yaş ve durum	Miktar (mg)
Bebekler		**Kadınlar**	
0-6 ay	6	11-50 yaş	15
7-12 ay	10	51 ve yukarısı	10
Çocuklar		**Gebeler**	30
1-10 yaş	10	**Emzirenler**	19
Erkekler			
11-18 yaş	12		
19 ve yukarısı	10		

1. NAS/NRC, Besin ve Beslenme Kurulu/Food ve Nutrition Board, 1989'dan alınmıştır (referans için Tablo 90.2'nin başlığına bakınız).

draje, tablet, eliksir veya şurup halinde üretilirler. Parenteral kullanılmaya özgü demir bileşikleri de yapılmıştır.

Demir bileşiklerinin değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında bileşiğin kitlesinin demir eşdeğeri olan **elementel demir miktarın**dan yararlanılır.

Ağız yolundan ilaç olarak kullanılan demir bileşiklerinin belli başlıları ve demir içerikleri Tablo 98.2'de gösterilmişir. Bu bileşiklerde demir, **genellikle ferro demir halindedir.** Suda fazla çözünen ferrik amonyum sitrat ve ferri hidroksid polimatoz hariç diğer ferrik demir tuzları ağızdan **anemi tedavisinde kullanılmazlar.** Çünkü suda çözünürlükleri ve absorpsiyon dereceleri daha düşüktür; sindirim kanalında genellikle kuvvetli astrenjan ve tahriş edici etkileri vardır.

Demir tuzları ağızdan günde 3 kez ve tercihan **yemeklerden sonra** alınırlar. Daha sık verilmeleri halinde mukoza bloku nedeniyle biyoyararlanımları azalır. Aç karna verilmeleri, biyoyararlanımlarını artırır; fakat bu durumda mide–barsak kanalı üzerindeki tahriş edici etkileri de artar. Çay, demir tuzlarının absorpsiyonunu azaltır; çay içindeki tanin'in demirle kompleks yapmasına bağlı olduğu sanılan bu durum nedeniyle demir preparatları çayla birlikte alınmamalıdır. C vitamini demir absorpsiyonunu artırır; bu nedenle bazı demir müstahzarlarına katılmıştır. Günlük doz, elementel demir üzerinden erişkinlerde ortalama 200 mg'dır; çocuklarda 6 mg/kg'dır.

Demir sülfat heptahidrat ($FeSO_4.7H_2O$) En ucuz demir tuzudur. Suda çözünür; absorpsiyonunun, elementel demir hesabıyla diğerlerine oranla fazla olması bu özelliğine bağlıdır. Lezzeti hoş değildir. Hava ile temasta çabuk oksidlenir, bu nedenle müstahzarına antioksidan madde katılır.

Kuru demir sülfat: Kristal suyu içermeyen ve demir yüzdesi heptahidrat şekline göre %50 daha fazla olan ferro sülfattır.

Diğer demir bileşikleri: Diğer demir bileşiklerinin demir sülfata göre bir üstünlükleri yoktur. Fumarat ve glukonat tuzlarının demir sülfata göre mide–barsak kanalını daha az tahriş ettiği iddia edilmişse de çeşitli bileşikler eşit elementel demir içeren miktarlarda alındıklarında bu fark belirgin sayılmaz.

İndirgenmiş demir: Toz edilmiş metalik demirdir. Mide–barsak kanalında kısmen, suda çözünür bileşiklere dönüşerek absorbe edilir. Absorpsiyon derecesi partikül büyüklüğü ile ters orantılıdır. Diğer demir preparatlarına göre tek üstünlüğü toksisitesinin düşük olması ve aşırı dozda alanlarda akut zehirlenme yapma olasılığının bulunmamasıdır. Günde 3 kez 0.5 g verilir.

Parenteral demir preparatları

Demir eksikliğinde oral preparatların aksine, parenteral demir preparatları, rutin olarak kullanılmazlar. Seyrek olarak uygulanmaları gerekir. Kan tablosunda yaptıkları düzelme, ağız yolundan yeterli dozda demir verildiğinde olana göre belirgin derecede daha **çabuk değildir.**

Aşağıdaki **özel durumları olan olgularda kullanılırlar:** (i) Ağızdan demir alması **sakıncalı veya yararsız olan hastalar:** Mide–barsak rezeksiyonu yapılmış olması, kronik gastrit veya enterit ya da sindirim sisteminde kanama yapan ülser halleri ve malabsorpsiyon gibi durumlarda ağızdan demirli ilaç alınması, absorpsiyon azlığı nedeniyle yararsızdır veya lokal tahriş edici etkisi sonucu iltihap ve ülseri kötüleştirmesi nedeniyle sakıncalıdır. (ii) Günlük **demir kaybı,** barsaktan absorbe edilen demirle karşılanamayacak kadar fazla olan kronik kanamalı hastalar. (iii) Ağız yolundan **düzenli bir şekilde ve yeterli süre demir alacağına güvenilmeyen** hastalar (uyunç sorunu yaratan hastalar). (iv) **Gebelik sırasında** geç olarak farkedilen ağır demir eksikliği anemisi. (v) **Antasid ilaçlar ve tetrasiklinler** gibi mide–barsak kanalında demirle etkileşerek onun absorpsiyonunu azaltan ilaçlarla uzun süre tedavi edilmesi gereken hastalığı bulunan anemili olgular.

İnjeksiyonluk solüsyonlarda demir, **iyonize–olmamıştır**; organik maddelerle **kompleks yapmış durumda**dır. İyonize demir, astrenjan (protein çöktürücü) etkisi nedeniyle, daha az tahriş edici olan ferro tuzu şeklinde bile,doku içine veya damara injekte edilmez.

Aynı zamanda hem parenteral ve hem de oral demir preparatı kullanılmaz. Böyle bir uygulama gereksiz olduğu gibi, oral demir plazmanın demir bağlama kapasitesini doyurarak, parenteral yoldan verilenin toksisitesini artırır. Hasta ağız yolundan demir verilmesi suretiyle tedavi edilmekte ise parenteral demir uygulanmasına başlamadan en az iki gün önce **ağızdan ilaç verilmesi kesilir.**

Parenteral kullanılan iki demir preparatından biri olan **demir–dekstran kompleksi** (Ferrum Hausman Ampul gibi), ferrik hidroksidin kısmen hidrolize edilmiş dekstranla birleştirilmesi suretiyle elde edilen **kolloidal solüsyon** halinde bulunur. Mililitresinde 100 mg elementel demir eşdeğeri kompleks içeren 2 ml'lik ampuller halinde hazırlanmıştır. Prezervatif olarak fenol içeren şekli sadece i.v. verilir. Fenol içermeyen şekli derin olarak kas içine de 2–5 ml dozunda injekte edilebilir; injeksiyon yerinden absorpsiyonu oldukça yavaştır.

İntravenöz injeksiyon yavaş olarak veya i.v. infüzyon şeklinde yapılır. Bazen hastanın total gereksinmesi olarak hesaplanan miktar bir kezde i.v. infüzyonla verilebilir.

Anafilaktik reaksiyon olasılığı nedeniyle, tedaviye başlamadan önce hastanın dayanıklılık derecesi ufak dozda ilaç injekte edilerek denenmelidir.

Diğer bir parenteral demir bileşiği **demir–sorbitol kompleksi** (Jectofer gibi)'dir. Mililitresinde 100 mg elementel demir eşdeğeri kompleks içeren solüsyon halinde hazırlanmıştır. Sadece intramüsküler yoldan ve derin şekilde uygulanır. Demir–dekstran kompleksinden daha hızlı bir şekilde absorbe edilir. Plazmada serbest demire dönüşmesi hızlı olduğu için ona göre daha toksiktir. İntravenöz yoldan verilmez.

TABLO 93.2

Oral kullanılan demir bileşikleri, yüzde olarak elementel demir içerikleri ve olağan günlük dozları (absorpsiyon oranı, demir deposu tükenmiş (deplete) durumda olan bireylerdeki yaklaşık değeri gösterir).

Bileşik	Demir yüzdesi	Absorpsiyon oranı	Günlük doz
Demir (ferro) sülfat (heptahidrat)	20	% 20	0.3 g günde 3 kez
Kurutulmuş demir sülfat	30	% 30	0.2 g günde 3 kez
Demir fumarat	33	% 33	0.2 g günde 3 kez
Demir glukonat	12	% 11.5-39	0.6 g günde 3 kez
Demir askorbat	12	?	0.55 g günde 3 kez
Demir (ferri) hidroksid polimaltoz	33	?	0.305 g günde 3 kez
Ferrik amonyum sitrat	12	?	1 g günde 3 kez

Kullanılışı

Demir bileşikleri demir eksikliğine bağlı anemilerin özgül ilacıdır. Diğer nedenlere bağlı mikrositik hipokrom anemilerde yararlı değildirler. Demir eksikliğine yol açtığı bilinen durumlarda aneminin önlenmesi için de kullanılırlar.

Ağır anemili hastalarda oral yoldan yapılan rutin tedavide, verilen dozun başlangıçta % 25-30'unun absorbe edileceği kabul edilir ve hastaya günde 25 mg demir absorbe etmesine olanak verecek dozda ilaç verilir. Ancak uygulamada müstahzarların tavsiye edilen günlük dozları gereksiz derecede yüksek tutulmaktadır. Tedavi ilerledikçe demir depolarının dolması ve mukozal blokun artmasıyla günlük absorbe edilen demir miktarı giderek azalır; ayrıca hafif anemili olgularda absorbe edilen demir miktarı başlangıçta bile, yukarıda ağır anemililer için belirtilen miktardan düşüktür. Eğer hemoglobin düzeyinin, 3 g/dl'den daha fazla bir boyutta azalmasına neden olacak derecede orta veya ağır bir anemi varsa, olağan terapötik dozda verilen demir, hemoglobin düzeyini başlangıçta, aşağıda belirtilen latent süreden sonra günde 0.2 g/dl miktarında artırır.

Hastanın tedaviye yanıtının değerlendirilebilmesi için en az 3–4 hafta ilaç verilmelidir; eğer bu süre içinde tedaviye bağlı olarak kan hemoglobin içeriği 2 g/dl'lik veya daha fazla bir artma gösterdiyse hastanın yeterli yanıt vermekte olduğu kabul edilir. Aksi takdirde hastanın uyuncunun yetersiz olduğu veya tanının hatalı olduğu düşünülmelidir. Terapötik dozda ilaç verilmesine, hemoglobin düzeyi normal sınıra çıkana kadar devam edilir. Hemoglobin düzeyindeki ve hematokritteki **artma, tedavinin ilk haftasının sonuna doğru, yani gecikme ile başlar.** Bununla birlikte hafif bir **retikülositoz** gelişir. Tedaviye başlamadan önce kanda varolan mikrositik hipokrom alyuvarlar nedeniyle, alyuvarların görünümündeki değişme daha geç belirginleşir.

Hemoglobin konsantrasyonu normale döndükten sonra, demir depolarının dolması için tedaviye **yarı dozda demir verilerek en az iki ay** daha devam edilir. Depoların dolması yavaş olduğu için toplam tedavi süresi ağız yolundan ilaç verildiğinde **ortalama altı ay** kadardır.

İkincil olarak demir eksikliğine yol açan durumlarda primer neden düzeltilemiyorsa demir küründen sonra ilacın kesilmesi, yeniden aneminin ortaya çıkmasına neden olur. Böyle durumlarda ağızdan ufak dozda demir verilmesine, birincil neden ortadan kalkmadığı sürece devam edilir.

Gebelik ve malabsorpsiyon sendromu gibi durumlarda aneminin altında yatan neden, demir eksikliği ile birlikte **folik asid eksikliği** olabilir. Demir tedavisi ile eritrosit yapımının hızlandırılması folik asid yetmezliğini gizli halden belirgin hale getirebilir. Onun için sözkonusu durumlarda demir ile birlikte folik asid de verilmesi tavsiye edilir.

Parenteral tedavide dozlamın saptanması: Parenteral tedavi gereken durumlarda önce, bir dl (100 ml) kanda eksik olan hemoglobin miktarına (**hemoglobin açığına**) göre kür boyunca verilecek **toplam demir dozu** hesap edilir. Bu hesaplama için özel empirik formüllerden yararlanılır. **Basit bir formül** aşağıda gösterilmiştir.

İnjekte edilecek total doz (mg demir) = (15— Hastanın Hb'si, g/dl) x vücut ağırlığı, kg x 3

Bu formülde "15— hastanın Hb'si" değeri hastanın hemoglobin (Hb) açığını gösterir. Toplam doz bir tek i.v. infüzyonla verilebilir ve böylece tedavi bitirilebilir. Bu yapılmadığı takdirde toplam doz, günlere bölünerek günde bir kez i.m. olarak veya i.v. infüzyonla verilir. Günlük mutad parenteral doz erişkinlerde 100–250 mg kadardır; bebek ve çocuklarda 5–6 mg/kg'dır.

Parenteral demir tedavisinde toplam dozun önceden hesaplanması, gereğinden fazla demir verilerek hemosideroz oluşturma tehlikesini önlemek bakımından önemlidir. **Ağız yolundan yapılan tedavide** vücuda demir girişi mukozal blok tarafından kontrol edildiği için toplam dozun önceden hesaplanmasına kesin bir gerek yoktur.

Yan tesirleri

Ağız yolundan demir tedavisi uygulandığında en sık görülen yan tesirler bulantı, epigastrik ağrı ve özellikle diyaredir. Bu gastrointestinal yan tesirler olguların % 5–10'unda ortaya çıkarlar. Dozun azaltılması ve ilacın yemeklerden sonra alınması ile önlenebilirler. Feçeste kalan demir, kalın barsakta demir sülfür haline geçerek **feçesi siyaha boyar.** Bu durum, yanlış olarak sindirim kanalında kanama olduğu izlenimini verebilir; ayrıca feçeste gizli kan arama testlerini bozar.

Parenteral yoldan demir uygulandığında olguların yaklaşık % 0.5'inde akut anafilaksi belirtileri ortaya çıkar. Ayrıca ensefalopati belirtileri görülebilir. Bu nedenlerle parenteral uygulamadan mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir. Demir komplekslerinin intramüsküler injeksiyonu lokal ağrı ve iltihabi reaksiyona neden olabilir. İnjeksiyon derin yapılmazsa, kastan, ciltaltına sızan demir orada koyu renkli kalıcı leke yapabilir.

Akut demir zehirlenmesi: Genellikle draje veya şurup gibi çekici farmasötik şekillerdeki demir preparatlarının çocuklar tarafından aşırı miktarda alınması sonucu olur. **Acil girişim gerektiren ciddi bir zehirlenme şeklidir.** İlacın alışından sonra bir saat içinde kusma, şiddetli karın ağrısı, kanlı ishal, metabolik asidoz, dehidratasyon ve kardiyovasküler kollaps gelişir, 4–5 saat içinde koma ve ölüm olabilir. Fakat olguların çoğunda, sayılan belirtiler kısa zamanda düzelir. Bazen düzelme dönemi geçici olur ve 8–16 saat devam eder. Hasta bunun ardından karaciğer yetmezliği, kardiyovasküler kollaps ve konvülsiyonlar ile kendini gösteren zehirlenmenin üçüncü dönemine girer ve bunun sonucu ölebilir.

Şiddetli tahriş, barsak mukozasında nekroz ve ülsere neden olduğundan akut zehirlenmeyi atlatan olgularda zamanla nedbeleşmeye bağlı barsak tıkanıklığı ortaya çıkabilir.

Demir mide–barsak mukozasına ilave olarak karaciğer ve beyinde de organik lezyonlara neden olur.

Akut zehirlenmenin tedavisi: Demirin antidotu **deferoksamin (desferrioksamin)** adlı ilaçtır. Bu madde vücutta iyon halindeki demiri kuvvetli bir şekilde şelasyon yapmak suretiyle bağlar ve böbreklerden atılmasını sağlar. Ağız yolundan (lokal) ve parenteral (sistemik) olarak aynı zamanda uygulanır. Flakon (viyal) içinde kuru toz halinde 500 mg desferrioksamin mezilat içeren Desferal adlı injeksiyonluk müstahzarı vardır. Mezilat türevi suda çok fazla çözünür.

İki gram deferoksamin'i 1 litre suda çözerek hazırlanan solüsyonla **mide yıkanır.** Mide sondası çıkarılmadan önce, 10 g ilacın 50 ml sudaki solüsyonu midede bırakılmak suretiyle deferoksamin lokal uygulanır. Bu şekilde verilen ilaç absorbe edilmeden kalır ve mide–barsak kanalındaki demiri bağlar ve onun kana geçmeden feçesle dışarı atılmasını sağlar. **Demirin absorpsiyonunu önlemenin ucuz bir yöntemi,** sodyum bikarbonat veya fosfat solüsyonu ile mide yıkanarak mide–barsak kanalındaki demirin çöktürülmesidir.

Bu lokal uygulamalara ilave olarak **15–40 mg/kg (erişkinlerde 1–2 g) dozunda i.v. infüzyonla veya i.m. yoldan parenteral deferoksamin uygulanır.** Bu doz gerekirse 12 saat sonra tekrar edilir. Deferoksamin, sistemik olarak verildiğinde hipotansiyon, ürtiker, kaşıntı ve ciltte yaygın eritem gibi akut alerjik, bazen de anafilaktik belirtiler oluşturabilir. Ayrıca, karın ağrısı, diyare, ateş, dizüri, bacak krampı ve taşikardi yapabilir. İnsanda **teratojenik** etkisi vardır; gebelerde veya gebelik olasılığı bulunan kadınlarda kullanılması kontrindikedir.

Elde deferoksamin yoksa, **kalsiyum disodyum EDTA** 12 saat ara ile 25–35 mg/kg (erişkinlerde 1 g) dozunda i.v. infüzyonla verilir. İnfüzyon yapmak için bu ilacın injeksiyonluk solüsyonu 250–500 ml izotonik glukoz veya sodyum klorür solüsyonu içinde dilüe edilir ve en az bir saat sürecek şekilde yavaş uygulanır. Buna ilave olarak, demiri mide ve barsakta çöktürmek için mide yıkama sondası içinden **% 1'lik sodyum bikarbonat solüsyonu,** yumurta akı veya süt verilir.

Kronik demir zehirlenmesi (kronik demir yüklenmesi): Hemosideroz diye de adlandırılır. Ciltte bronz renginde diskolorasyon yapacak derece ise **hemokromatozis** adını alır. Vücuda kronik olarak aşırı miktarda demir girmesi ve dokularda depolanmasına bağlı bir sendromdur. Bu durumda demir, hemosiderin pigmenti halinde karaciğer ve diğer bazı organların parenkima hücrelerinde ve retiküloendotelyal hücrelerinde toplanır.

Kronik demir zehirlenmesi, demir eksikliği bulunmayan anemilerin gereksiz yere demir ile tedavisi, demir eksikliği anemilerinde ise aşırı dozda ve gereğinden uzun süren tedavi veya talasemili ve diğer tür hemolitik anemili veya aplastik anemili hastalarda fazla sayıda kan transfüzyonu yapılması ya da genetik bozukluğa bağlı olarak barsakta blok mekanizmasının bulunmaması gibi çeşitli durumlarda ortaya çıkar. Parenteral demir preparatları ile aşırı dozda tedaviden sonra da meydana gelebilir.

Hemokromatozis tedavisi hastadan aralıklı olarak **500 ml kan alınmak** suretiyle yapılabilir. Bu miktar kan alınması vücuttan yaklaşık 250 mg demir kaybolması demektir. Aralıklı kan almanın kontrindike olduğu olgularda **tedavi için** günde bir 0.5–1g i.m. injeksiyon şeklinde **deferoksamin** uygulanır. Ciltaltına 8-12 saat boyunca infüzyon suretiyle haftada 3-7 kez de uygulanabilir. Toplam doz ve bir kezlik doz vücuttaki demir yükünün derecesine göre değişir. Olağan günlük doz aralığı 20-50 mg/kg'dir; başlangıçta düşük tutulur. Bu madde güçlü bir demir şelatörüdür ve dokudaki demiri mobilize edip kendine bağlı olarak böbreklerden atılmasını sağlar. Uzun süren deferoksamin tedavisi sonucu seyrek olarak nörotoksisite belirtileri ve gözde katarakt geliştiği bildirilmiştir.

Aynı zamanda ağızdan günde 200 mg (bebeklerde 100 mg) askorbik asid verilmesi, deferoksaminin mobilize ettiği demirin böbrekten atılmasını hızlandırır. Ancak askorbik asid, besinlerden demir absorpsiyonunu da artırdığından yemekler dışında aç karna verilmelidir. Askorbik asid kalp fonksiyonu bozuk olanlarda kalp yetmezliğini tetikler, kullanılmamalıdır. Askorbik aside desferoksamin tedavisinden 1 ay sonra başlanır.

Talasemia major'lu hastalarda, aşırı demir yüklenmesinin tedavisi için, deferoksaminin kontrindike olduğu veya tolere edilemediği olgularda kullanılmak üzere, ağızdan alınabilen bir demir şelatörü olan **deferipron** da kullanıma girmiştir. Bu ilaç erişkinlerde ve 6 yaş üstündeki çocuklarda günde 3 kez 25 mg/kg dozunda verilir; tabletleri ikiye bölünebilir 500 mg tablet şeklinde olduğundan ilacın kg başına hesaplanan dozuna en yakından uyan sayıda tableti

ve gerekirse ilave olarak yarım tableti verilir. 6 yaşın altındakilerde kullanılmaz. Halen 6-10 yaş arasındakilerde kullanımı ile ilgili kısıtlı deneyim vardır. Kan bozuklukları, özellikle agranülositoz yaptığı bildirildiğinden tedavi sırasında haftada bir nötrofil sayımı ile izleme yapmak ve nötropeni olduğunda ilacı kesmek gerekir.

Desferoksamin **diyaliz yapılan hastalarda,** vücuttan alüminyum yükünü atmak için de kullanılabilir.

Vücutta depo demirin artmasının **erkeklerde bazı kanserlerin** (kolon, akciğer, mesane ve özofagus gibi) **riskini artırdığı** epidemiyolojik incelemelerde bulunmuştur; kadınlarda da böyle bir ilişki bulunabilir. Sözkonusu durumun bir nedeninin, demirin karsinojenik oksijen radikallerinin oluşmasını katalize etmesi olduğu ileri sürülmüştür. Diğer bir neden, fazla demirin kanser hücrelerinin bölünüp gelişmesini teşvik etmesi olabilir. Bu son nedene benzer bir nedenle, demir fazlalığının infeksiyon gelişmesi şansını da artırdığı ileri sürülmüştür.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

A. ORAL MÜSTAHZARLARI

1. **Demir (ferro) sülfat ve demir glisin sülfat müstahzarları:**
   * **Demir (ferro) sülfat müstahzarları:**
   - Türkiye'de tek başına müstahzarı halen pazarlanmamıştır.
   - Gyno-Tardyferon Retard Draje (Pierre-Fabre): 80 mg demir(II)sülfat, 0,35 mg folik asit ve 80 mg mukoproteaz, 30 draje/kutu.
   - Gynoferon Retard Draje (Koçak): 80 mg demir(II)sülfat, 0,35 mg folik asit ve 80 mg mukoproteaz, 30 draje/kutu.
   - Tardyferon Retard Draje (Pierre-Fabre): 270 mg demir(II)sülfat, 80 mg mukoproteaz ve 30 mg askorbik asit, 30 draje/kutu.
   - Oroferon Retard Draje (Koçak): 270 mg demir(II)sülfat, 80mg mukoproteaz ve 30 mg askorbik asit, 30draje/kutu.
   * **Demir (Ferro) glisin sülfat müstahzarları:**
   - Ferro Sanol Oral Damla (Adeka): 170 mg demir glisin sülfat /ml, 30 ml şişe/kutu.
   - Ferro Sanol B Şurup (Adeka): 112,5 mg demir glisin sülfat, 0,43m g riboflavin sodyum fosfat, 0,32 mg B1 vit ve 0,63m g B6 vit, 150 ml şişe kutu.
   - Ferro Sanol Duodenal Kapsül (Adeka): 567,7 mg demir glisin sülfat, 20 kapsül/kutu.
   - Gyno Ferro Sanol Enterik Kapsül (Adeka): 567,7 mg demir glisin sülfat, 0,5 mg folik asit ve 2,5 mcg B12 vitamini, 30 kapsül/kutu.
2. **Demir (ferro) fumarat müstahzarları:**
   - Feramat Kapsül (Tripharma): 100 mg demir fumarat, 30 kapsül/kutu.
   - Vi-Fer Kapsül (Deva): 175 mg demir fumarat, 30 mcg vit B12, 0,45 mg folik asid, 75 mg askorbik asid, 3,5 mg tiamin mononitrat, 3,5 mg riboflavin, 15 mg nikotinamid, 2 mg pridoksin HCl, 5 mg kalsiyum patotenat, 30 kapsül/kutu.
3. **Demir (ferro) glukonat müstahzarları:**
   - Türkiye'de tek başına müstahzarı şu anda pazarlanmamaktadır.
   - Ferrozinc-G Şurup (Berko): 40 mg demir glukonat ve 15 mg çinko glukonat, 30 tablet/kutu
4. **Ferrik amonyum sitrat müstahzarları:**
   - Ferro Aroma Şurup (Aroma): 150 mg Ferrik amonyum sitrat/ 5 ml, 150 ml şişe/kutu.
5. **Demir (ferri) hidroksit polimaltoz kompleksi müstahzarları:**
   - Ferrum Haussmann Oral Damla (Abdi İbrahim): 50 mg ferro III hidroksit polimaltoz/ ml, 30 ml şişe /kutu.
   - Ferrum Hausmann Şurup (Abdi İbrahim): 50 mg ferro III hidroksit polimaltoz/ 5 ml, 150 ml şişe/kutu.
   - Ferrum Hausmann Fort Film Tablet (Abdi İbrahim): 100 mg ferro III hidroksit polimaltoz ve 0,35 mg folik asit, 30 tablet/kutu.

B. İNJEKSİYONLUK MÜSTAHZARLAR

1. **Demir-dekstran kompleksi müstahzarları:**
   - Cosmofer İron Dextran Ampul I.V. (Say): 625 mg demir dekstran kompleksi/2 ml, 2 ml x 5 ampul/kutu.
2. **Demir-sorbitol kompleksi müstahzarları:**
   Türkiye'de halen müstahzarı pazarlanmamıştır.
3. **Demir (ferri) hidroksit polimaltoz kompleksi müstahzarları:**
   - Ferrum Hausmann Ampul İ.M. (Abdi İbrahim): 100 mg ferro III hidroksit polimaltoz /2 ml, 2 ml x 5 ampul/kutu.
   - Santafer Ampul İ.M. (Berksam): 100 mg ferro III hidroksit polimaltoz /2 ml, 2 ml x 5 ampul/kutu.
   - Vegaferon Ampul İ.M. (Farmako): 100 mg ferro III hidroksit polimaltoz /2 ml, 2 ml x 5 ampul/kutu.

C. DEMİR ANTİDOTU

1. **Deferoksamin müstahzarları:**
   - Desferal Flakon İ.M./İ.V. (Novartis): 500 mg deferoksamin metansülfonat, 10 flakon/kutu.
2. **Deferipron müstahzarları:**
   - Ferripox Tablet (Chiesi): 500 mg deferipron, 100 tablet/kutu.
   - Ferripox Şurup (Chiesi): 100 mg deferipron/ml, 500 ml şişe/kutu.

94. Konu

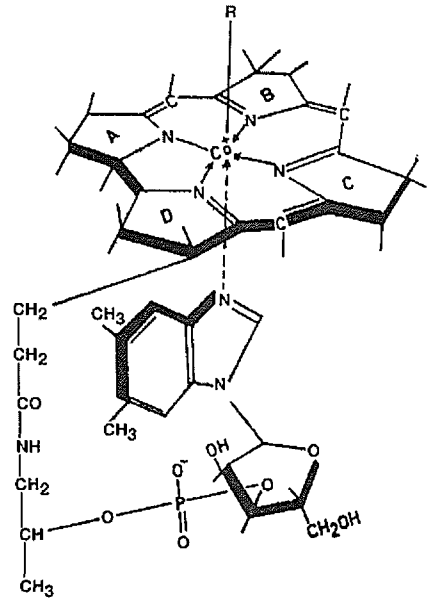
ANTİANEMİK İLAÇLAR II: MEGALOBLASTİK VE DİĞER TÜR ANEMİLERE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR VE ERİTROPOİETİNLER

B_{12} Vitamin (Kobolaminler) • Giriş • Fizyolojik Önemi • Farmakokinetik Özellikleri • Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları • Preparatları • Kullanılışı • 2. Folik Asid • Fizyolojik Önemi • Farmakokinetik Özellikleri • Günlük Gereksinim ve Eksiklik Durumları • Kullanılışı • Kalsiyum Folinat • Etkileşme • 3. Aplastik, hipoplastik ve hemolitik anemilerde kullanılan ilaçlar • 4. Eritropoietin (Epoetin) • Diğer Hematopoietik Faktörler • Müstahzar Örnekleri •

1. B_{12}–VİTAMİNİ (KOBALAMİNLER)

Molekül ağırlıkları 1400 dalton dolayında olan çeşitli türevler halinde bulunan, karmaşık yapıya sahip kırmızı renkli bir vitamindir. Çok ufak miktarları ile etki yapması yönünden, en güçlü etkinlik gösteren vitamin olarak kabul edilir.

Molekülü üç bölümden oluşur: (i) Bir **kobalt atomu** ile onu saran indirgenmiş ve sübstitüe edilmiş dört pirol halkasından oluşan **çekirdek kısmı. Korrin** adı verilen bu kısım kimyaca ve mikroorganizmalar içindeki biyosentez biçimi bakımından porfirinlere benzer. Pirol halkaları planar niteliktedirler yani aynı düzlem üzerindedirler. Bütün B_{12} vitaminlerinde ve koenzimlerinde kobalt tek değerli iyonize kobalt (Co+) şeklindedir. (ii) Düzlemin altında kalan hem kobalt atomuna ve hem de, fosfatlı bir zincir aracılığı ile pirol halkalarından birine bağlı olan **nukleotid grubu:** Bu grup tipik bir nukleotid değildir ve riboza bağlanmış bazik bir madde olarak **5,6–dimetilbenzimidazol** içerir. (iii) Düzlemin üstünde bulunan ve koordinasyon tipi bağlarla **kobalt atomuna bağlı olan aşağıda yazılı ufak bir grup:** Vitamin etkisi için bu gurubun mutlaka bulunması gerekmez. Bundan yoksun olan ve sadece diğer iki cüsseli gruptan oluşan bileşiğe **kobalamin** adı verilir; bu sözcük B_{12} vitamini ile eşanlamlı olarak kullanılmaktadır. Kobalamine sözkonusu üçüncü grubun bağlanması, daha etkin olan esas B_{12} vitamini türevlerinin (vitamerlerin) oluşmasını sağlar.



Şekil 94.1. B_{12} vitaminlerinin kimyasal yapısı.

Başlıca **4 kobalamin türevi** ayırt edilir ve bunlar kobalamine bağlanan **ufak (üçüncü) grubun adıyla** belirlenir: **syanokobalamin, hidroksokobalamin, deoksiadenozil–kobalamin** ve **metilkobalamin.** İlk ikisi stabil bileşiklerdir ve **ilaç olarak** kullanılabilirler; deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin, B_{12} vitamininin dokularda bulunan **aktif koenzim şekilleridir.**

Hidroksokobalamin vücutta da fazla stabildir. Eliminasyonu syanokobalamine göre daha yavaştır, ancak plazmada taşıyıcı proteini olan transkobalamin ile yaptığı komplekse karşı antikor oluştuğundan ve bunun sonucu etkisine tolerans meydana geldiğinden, ilaç olarak pek tavsiye edilmez. Bu nedenle **ilaç olarak** daha çok, **syanokobalamin kullanılır.**

B_{12} vitamini diğer vitaminlerin aksine bitkiler içinde sentez edilemez. İlaç olarak kullanılan B_{12} vitamini, **Streptomyces griseus** kültürlerinden izolasyon ve saflaştırma suretiyle elde edilir. Bu mikroorganizmadan streptomisinin üretimi için de yararlanılır. İlk zamanlar B_{12} vitamini elde etmek için kasaplık hayvanların karaciğeri kullanılmıştır.

B_{12} vitaminleri nötr ve asid ortamda ısıya dayanıklıdırlar; besinin ısıtılması sonucu fazla kaybolmazlar. pH'si 9 olan veya daha kalevi olan ortamda ısıtılırlarsa çabuk parçalanırlar.

Besinsel kaynakları: Diyet içinde alınan B_{12} vitamininin kaynağı esas olarak hayvansal besinlerdir. En fazla, sığır karaciğer ve böbreğinde bulunur (40–50 μg/100 g). Et, yumurta ve süt ile peynir ve yoğurt gibi sütten yapılan yiyecekler, daha az oranda olmak üzere, B_{12} vitamini içerirler. Kasaplık etlerin ve iç organların içindeki vitamin kaynağı, hayvanların midelerinin geviş getirmeyle ilgili olan rumen bölümündeki mikroorganizmalar tarafından yapılan ve barsaktan absorbe edilen vitamindir. İnsanda kalın barsaktaki barsak florasının mikroorganizmaları günde yaklaşık olarak 3–6 μg B_{12} vitamini üretirler. Günlük gereksinimi karşılamaya yetebilecek olan bu miktar vitaminden, absorbe edilememesi nedeniyle yararlanılamaz. Su içinde bulunan bazı saprofit bakteriler az miktarda vitamin sentez edebilirler. Bu nedenle, su B_{12} vitamini bakımından minör bir kaynak sayılabilir.

Bitkisel besinlerde, baklagil türleri hariç, normal olarak B_{12} vitamini bulunmaz. Baklagil türü bitkiler ise köklerinde simbiyotik bir şekilde yaşayan toprak bakterilerinin yaptığı B_{12} vitaminini asimile ederler. Sadece bitkisel kaynaklı yiyeceklerle beslenenler B_{12} vitaminini bu tür bitkisel besinlerden (fasulye ve benzerleri gibi) ve sudan sağlayabilirler. Ancak, bitkisel kaynaklı besinler (özellikle hububat türleri) mikroorganizmalar tarafından veya böcekler ve onların feçesi ile kontamine edilmişlerse B_{12} vitamini içerebilirler.

Anne sütü bu vitamini genellikle plazmadakinden daha yüksek bir konsantrasyonda içerir. Vitaminin ufak miktarları ile etkili olabilmesi nedeniyle bu kaynaktan alınan vitamin bebekler için genellikle yeterlidir.

Fizyolojik önemi

B_{12} vitamininin en önemli temel fonksiyonu, folik asid ile birlikte hücre bölünmesi veya çoğalması için gerekli **DNA sentezini desteklemesidir.** Bu vitaminlerin eksikliğine en fazla duyarlı olan sistem, hücre çoğalma (turnover) hızının en yüksek olduğu hematopoietik sistemdir. Hematopoietik sistemin bölümleri içinde adıgeçen vitaminlere en duyarlı olanı **eritropoietik bölümdür.** B_{12} vitamini kemik iliğinde eritrosit yapımı ile görevli **normoblast hücrelerin normal şekilde gelişmesi ve bölünmesi** için gereklidir. Bu hematopoietik etkisi, **dolaylı bir mekanizma** ile oluşur; B_{12} vitamini, DNA sentezi için normoblastlara gerekli olan **folik asidin ütilizasyonunu** sağlar. Aynı mekanizma aracılığı ile B_{12} vitamini, kemik iliğinde lökosit ve trombositlerin öncülü (prekürsörü) olan ana hücrelerin gelişmesinde de rol oynar. Ayrıca, barsağın epitel hücreleri gibi, hızlı çoğalmaları ve hızlı "turnover"ları nedeniyle kemik iliği hücrelerine benzeyen hücrelerin çoğalmaları ve yenilenmeleri için de gereklidir.

İkinci önemli etkisi, santral ve periferik sinir sistemindeki bazı nöronların normal yapı ve fonsiyonlarını sürdürmelerini sağlamasıdır.

Hematolojik ve nörolojik etkilerin birbirinden **bağımsız** olduğuna genellikle inanılmaktadır. Bunu destekleyen başlıca olgular şunlardır: (i) Pernisyöz anemi ve B_{12} vitamini eksikliğine bağlı diğer megaloblastik anemi olgularında anemi ile birlikte her zaman nörolojik bozukluk bulunmaz. Nörolojik sendrom, bazen belirgin bir hematolojik bozukluk olmadan da meydana gelebilir. (ii) İki tür bozukluğun birlikte bulunduğu olgularda bunların şiddeti arasında genellikle bir paralellik yoktur. (iii) Folik asid B_{12} vitamini eksikliğine bağlı anemilerde hematolojik bozukluğu düzelttiği halde nörolojik bozukluğu genellikle iyileştirmez, hatta bazen kötüleştirebilir.

Hücre içinde folik asid ütilizasyonunun sağlanması ve DNA sentezi: Folik asidin etkin şekli olan tetrahidrofolattan hücre içinde sentez edilen **THF türevleri,** DNA sentezi ve purin ve pirimidin bazlarının sentezi için gerekli **tek-karbon ekleme reaksiyonlarını** gerçekleştirirler. Bu türevlerin sentezi, B_{12} vitamininin aktif koenzim şekli olan metilkobalamin aracılığı ile yapılır. Metiltetrahidrofolat'ın **tek-karbon donörü** olan diğer türevlere, diğer adıyla **folat kofaktörlerine** (5,10-metilentetrahidrofolat ve benzerleri gibi) dönüşebilmesi için önce, metil grubunu kaybederek **tetrahidrofolat** haline getirilmesi gerekir. Bu olay **homosistein'in metionin'e dönüştürülmesi olayına** kenetli olarak, ileride folik asid bölümünde gösterildiği şekilde olur.

Bu reaksiyona **metionin sentaz reaksiyonu** adı verilir. Folat kofaktörleri birbirlerine ve sonunda tetrahidrofolata belirli bir düzene göre **(folat kofaktörleri siklusu)** dönüşürler (Şekil 94.2). Bu siklus, DNA yapımı için gerekli olan timidilat'ın sentezi, DNA yapısındaki purin ve pirimidin bazlarının sentezi ve serinden glisin oluşumu reaksiyonlarına kenetlenmiş bir şekilde sürdürülür.

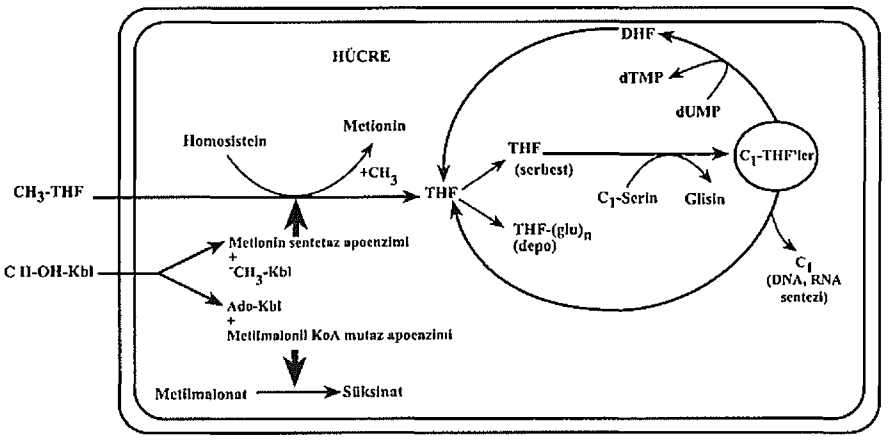
B_{12} vitamini eksikliğinde; hücre içine dışardan alınan veya tetrahidrofolatın metilkobalamin tarafından metillenmesiyle hücre içinde oluşan **metiltetrahidrofolat,** yaşamsal önemi olan folat kofaktörlerine dönüştürülemez ve hücre içinde birikir. Bu olaya **"metilfolat tuzağı"** adı verilir. Bunun sonucu folat kofaktörleri siklusu ve ona kenetli DNA sentezine yönelik olaylar yavaşlar veya durur. Bu durum kemik iliğinde B_{12} vitamini eksikliğinin yol açtığı, **normoblastların megaloblastlara dönüşümü** olayının temelini teşkil eder. Eritrosit öncülü olan ana hücrelerde ("stem cells") çekirdeklerin bölünmesi yavaşlar, fakat sitoplazmanın olgunlaşma hızı bozulmamıştır. Sonuçta anormal yapılı büyük hücreler oluşur ve **normoblastlarm yerini alır (megaloblastik eritropoiez);** bu arada bazı hücreler ölür. Kemik iliğinden kana geçen hücreler de anormaldir. Böylece kanda **makrositik ve poikilositik alyuvarlar** ve **hücre fragmentleri** ortaya çıkar. Alyuvarlar büyük hacimli (110 femtolitrelik sınırın üstünde) ve genellikle hemoglobinden fakirdir. B_{12} vitamini eksikliği, çok fazlaysa kemik iliğinde granülosit ve trombosit üreten ana hücrelerin proliferasyonu da bozulur ve sonuçta sadece anemi değil, fakat **pansitopeni** meydana gelir.

Süksinilkoenzim A oluşumu: B_{12} vitamini içeren bir izomeraz enzimi **(metilmalonil KoA mutaz),** memeli hücrelerinde metilmalonil KoA'nın süksinilkoenzim A'ya dönüştürülmesini katalize eder. Bu enzimin koenzimi, metilkobalamin değil, deoksiadenozilkobalamin'dir. Metilmalonik asid bazı amino asidlerin (valin, treonin, izolösin vb. gibi) propionik asidle birleşmesi sonucu oluşur. B_{12} vitamini eksikliğinde metilmalonik asid vücutta birikir ve böbrekten itrahı arttığından **metilmalonilüri** gelişir; ağır eksikliğe bağlı olarak birikme fazla olursa, ketoasidoz olur. B_{12} vitamini ile tedavi, metilmalonilüriyi ve ona eşlik eden bozuklukları düzeltir.

Metionin ve myelin sentezi: Yukarıda belirtildiği gibi, B_{12} vitamini içeren koenzimler homosistein'den metionin sentezi için gereklidirler. Buna bağlı olarak SSS'de ve periferik sinirlerde sinir liflerinin **myelin kılıfının sentezi** için B_{12} vitamini gerekir. Bu vitaminin eksikliğinde insanda esas olarak omuriliği ve serebral korteksi tutan ve **demyelinizasyon ve artmış nöron yıkımının** eşlik ettiği bir nörolojik bozukluk olan **subakut kombine dejenerasyon** gelişir. Bu durumun temelinde yatan neden, metionin ve onun türevi olan S-adenozilmetionin oluşumundaki azalma sonucu myelin'in ve nöron membranı fosfolipidlerinin transmetilasyonunun bozulmasıdır.

Santral sinir sisteminde B_{12} vitamini eksikliği sonucu gelişen bozukluklara bağlı **semptom ve işaretlerin** başlıcaları şunlardır: eller ve ayaklarda paresteziler, vibrasyon ve pozisyon duyumsamanın azalması ve buna bağlı hafif ataksi, derin-tendon reflekslerinin azalması. Bunlar esas olarak omuriliğin bozulmasına bağlıdırlar. Tedavi yapılmayıp vitamin eksikliği uzarsa, serebral kortekte dejenerasyonlar başlar. Buna bağlı olarak bellek kaybı ve konfüzyon olabilir; ayrıca halüsinasyonlar ve delüzyonlar ortaya çıkabilir. Bu psikoz belirtileri gelişen hastalarda B_{12} vitamini eksikliği düşünülmeli ve gerekirse plazma B_{12} vitamini düzeyi ölçülmelidir. Yukarıda belirtilen sinirsel bozukluklar, uzun süre tedavi yapılmadan kalırlarsa, beyin ve omurilikteki dejenerasyon geri-dönüşsüz (irreversibl) döneme geçebilir. Sözkonusu bozukluklar, anemi ile birlikte olabilecekleri gibi onsuz bir şekilde de ortaya çıkabilirler.

Anestezi indüksiyonu için kullanılan **azot protoksid** gazına devamlı olarak maruz kalan anestezist ve diş hekimlerinde seyrek de olsa; B_{12} vitamini eksikliğinde görülen kemik iliği, kan ve sinir sistemi bozukluklarının eşlik ettiği bir hastalık durumu gelişir. Bu madde, aynı durumu deney hayvanlarında da meydana getirebilir. Azot protok-



Şekil 94.2. Folik asid ve B_{12} vitamininin kanda ve diğer vücut sıvılarında en fazla bulunan şekli olan metilfolat (CH_3–THF)'nin ve hidroksokobalamin (OH–Kbl)'in hücreye girişinin ve hücre içindeki fonksiyonlarının şematik olarak gösterilişi. THF: tetrahidrofolat, CH_3–Kbl: metilkobalamin. TC II: transkobalamin II. $THP–(glu)_n$:THF'nin hücre içinde depolanan poliglutamat şekli. DHF: dihidrofolat. C_1: tek karbonlu radikaller. dUMP: dezoksiuridin monofosfat (uridilat), dTMF: dezoksitimidin monofosfat (timidilat).

sid metilkobalamini inaktive eder. Metionin veya B_{12} vitamini verilmesi bu durumu düzeltir veya önler. Azot protoksid'in, B_{12} vitamini eksikliğinde olduğu gibi, metionin sentazı inhibe ettiği ve dokularda metionin ve S–adenozilmetionin düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir.

Farmakokinetik özellikleri

B_{12} vitamini ince barsağın özellikle ileum kısmından absorbe edilir. Absorpsiyon özel bir aktif transport mekanizması ile olur; ağızdan yüksek miktarda vitamin alındığında, kısmen pasif difüzyon suretiyle de absorbe edilir.

Besinler içinde alınan az miktardaki vitaminin absorpsiyonundan birinci mekanizma sorumludur. B_{12} vitamininin bu şekildeki absorpsiyonu midenin fundus kısmında paryetal hücrelerden salgılanan **intrinsik faktörün (İF)** varlığını gerektirmesi nedeniyle diğer maddelerin absorpsiyonundan farklıdır. İF ile birlikte, midenin asid salgısı da absorpsiyonu artırır. Pentagastrin injeksiyonu asid salgısı yanında İF salgılanmasını da stimüle eder.

İntrinsik faktör yokluğunda B_{12} vitamini aktif transportla absorbe edilemez. **Bu faktör,** dimer şeklinde olan 59 kilodalton molekül ağırlıklı **bir glikoproteindir.** Bir molekül faktör, iki vitamin molekülünü bağlar. Besin içindeki B_{12} vitamini proteinlere bağlı durumda olduğu için , önce vitamin moleküllerinin protein molekülünden ayrılması gerekir ve bu olay barsak lumenindeki pankreas enzimleri tarafından sağlanır. İntrinsik faktör, B_{12} vitamininin sindirilmeksizin reseptör aracılı endositoz olayı ile ince barsak epitel hücresi içine alınmasını sağlar. Pankreas bozukluklarında B_{12} vitamininin absorpsiyonu bozulur. Bu şekildeki absorpsiyon için **doygunluk sözkonusudur;** ağız yolundan verilen bir dozun ancak 1.5 µg'ı absorbe edilebilir, kalanı feçesle atılır. Bir günde absorbe edilen miktar gereksinmenin genellikle üstündedir. Vitamin ile birlikte intrinsik faktör absorbe edilmez ve plazmada bulunmaz. Vitaminin absorpsiyonu için sodyum bikarbonat (uygun pH) ve safra da gereklidir.

Pernisyöz anemili hastalarda, mide mukozasının İF salgılayan paryetal hücreleri sitotoksik otoantikorlarla yıkılmış olduğundan İF salgılanması yetersizdir. Ağızdan vitamin ile birlikte 100 ml normal insan mide suyu veya domuz mide mukozasından hazırlanan ve İF içeren preparat verilmesi vitaminin absorpsiyonunu sağlar. Tropikal spru olgularında da vitamin absorpsiyonu durmuştur; fakat pernisyöz anemiden farklı olarak, vitaminle birlikte İF verilmesi absorpsiyonu sağlayamaz.

B_{12} vitamininin mide asidi ile ilişkisi, esas olarak besin içindeki B_{12} vitamininin absorpsiyonu bağlamında geçerlidir. Vitamin preparatlarında ve eklentilerinde (suplementlerinde) kullanılan kristal B_{12} vitamininin absorpsiyonu için mide asidinin yeterli salgılanması şart değildir; ancak yaşlılarda mide asid salgısının azalmış olması besin içinden absorpsiyonu azaltır ve gereksinimi artırır.

Normal kimselerde veya anemili hastalarda vitaminin barsaktan pasif difüzyonla absorpsiyonu günde 1000 µg gibi yüksek dozda verilmesi halinde olur ve verilen dozun ancak % 1 kadarı absorbe edilebilir.

İnsan vücudunda B_{12} vitamini, metilkobalamin, deoksiadenozilkobalamin, hidroksokobalamin ve syanokobalamin şeklinde bulunur. Bunlardan ilk ikisi, vitaminin hücrelerde koenzim fonksiyonu yapan şeklidir. Hidroksokobalamin bu koenzimlerin öncülüdür. Syanokobalamin vücut sıvılarında ve hücrelerde çok az bulunur; fakat sigara içenlerde duman içinde vücuda giren syanürden dolayı miktarı artabilir. İnsanlarda plazmadaki kobalamin'in büyük kısmı (yaklaşık % 70'i) **metilkobalamin** şeklindedir; kalanı deoksiadenozil– ve hidroksokobalamin'dir. Vücutta B_{12} vitamini deposu olan karaciğerde, daha çok deoksidenozil– ve hidroksokobalamin bulunur, az miktarda metil türevi vardır. Diğer dokularda da (alyuvarlar dahil) durum aynı şekildedir.

Plazmada B_{12} vitamini konsantrasyonu 200–900 pg/ml (150–660 pM) kadardır. Kobalaminler plazmada esas olarak **transkobalamin II'ye (TC II'ye)** bağlanmış olarak taşınırlar; bu protein karaciğerde yapılan bir betaglobülindir. Ayrıca transkobalamin I ve III'e de bağlanır; bu son transkobalaminler doğal olarak hücre parçalanması sonucu plazmaya geçerler ve kobalaminleri sıkı şekilde bağladıkları için, bunlara bağlı B_{12} vitaminini hücreler genellikle içlerine alım (uptake) yapamaz ve yararlanamaz. Sadece karaciğer hücreleri TCI ve III'e bağlı vitamini içine alır ve safraya itrah eder. Plazmadaki TCII'ye bağlı B_{12} vitamini konsantrasyonu ölçümü, vitamin alımının yeterlilik derecesini izlemeye yarar; konsantrasyonun 200 pg/ml'nin altına düşmesi vitamin eksikliğinden şüphe ettirmelidir. Ancak karaciğer hastalığı ve myeloproliferatif hastalıklar gibi TCI ve TCIII düzeyini artıran durumlarda vitaminin; hücreler için yararlı olmayan, bu proteinlere bağlı fraksiyonu artacağı için plazmada vitamin konsantrasyonu normal aralıkta olmasına karşın hastada eksiklik olabilir. Transkobalaminler, barsaktaki intrinsik faktörden farklı olarak, sadece B_{12} vitaminini değil, onun çeşitli analog ve metabolitlerini de bağlayabilirler. Yukarıda belirtil-

diği gibi, kobalaminlerin plazmada büyük kısımları **TC II ile bağlı olan şeklidir.** Absorbe edilen kobalaminlerin barsak epitelinden kana aktarılmaları ve kandan çeşitli hücrelerin içine alınmaları onların TC II ile yaptıkları kompleks şeklinde mümkün olur. Konjenital transkobalamin II eksikliği bulunan nadir olgularda megaloblastik anemi gelişir; gene nadiren rastlanılan R bağlayıcı protein ("R binder") eksikliğinde ise nöropati gelişir. Her iki durumda da farmakolojik dozdaki B_{12} vitamini belirtileri düzeltir.

Vücuttaki B_{12} vitamininin büyük bir kısmı (yaklaşık % 90'ı) karaciğer hücrelerinde **depo** edilmiş durumdadır. Depo edilen miktar diyetle alım durumuna göre 1 ile 10 mg arasında değişir (ortalama 5 mg). Deponun turnover (alma/salıverme) hızı depolanan miktarla orantılı olarak günde 0.5 μg ve 8 μg arasında değişir.

Günde besinlerden absorbe edilene aşağı yukarı eşit bir miktarda vitamin vücuttan itrah edilir. İtrah karaciğerden ve böbreklerden olur. Safra içinde barsağa atılan vitaminin (günde yaklaşık 3 μg) **enterohepatik siklus** nedeniyle büyük bir kısmı geri alınır. Besin içinde alınan miktar azalmışsa itrah önemli ölçüde azalır.

Vücutta B_{12} vitamininin turnover hızı, diğer vitaminlerinkine göre çok yavaştır; günde yaklaşık % 0.2'si kaybolur ve yerine yenisi konulur. Karaciğerde depo edilmiş B_{12} vitamininin yarılanma ömrü 400 gün olarak hesaplanmıştır. Vücutta günlük gereksinime ve itraha oranla çok daha fazla olan, fakat mutlak değer olarak ufak gözüken miktarda (yukarıda belirtildiği gibi, ortalama 5 mg) vitamin depo edilmiş olduğundan besin içinde vitamin sağlanamaması bir yıldan fazla, hatta birkaç yıl devam ederse, eksiklik belirtileri, ancak o zaman ortaya çıkabilir. Gebelerde ve daha önce sık doğum yapmış olma ya da ikiz veya üçüz fötüs bulunması gibi vitamin deposu üzerine aşırı derecede yük bindiren durumlarda eksiklik belirtileri belirginleşir. Büyüyen fötüs anneden oldukça fazla B_{12} vitamini çeker.

Plazmada **taşıyıcı proteinlerin bağlama kapasitesi** kısıtlı olduğu için parenteral olarak birkaç yüz mikrogram veya daha fazla vitamin verildiğinde bunun tümüne yakın bir kısmı idrarla itrah edilir. Dışarıdan verilen **hidroksokobalamin**'in, proteinlere fazla afinitesi nedeniyle, itrahı diğer kobalaminlerinkinden daha yavaş olur; plazmadaki yarılanma ömrü diğerlerininkinin birkaç katıdır.

Günlük gereksinim ve eksiklik durumları

Erişkin bir kimsenin günlük B_{12} vitamini gereksinimi 1 μg kadardır. Kitlesine oranla en etkin vitamin olduğu için ve normal durumda eliminasyonu çok az olduğundan bu kadar ufak miktardaki vitamin, gereksinimi karşılamaya yeterlidir. Orta derecede et, süt ve sütlü ürünler içeren bir diyet, günlük gereksinimi rahatlıkla karşılar. Bu nedenle diyetteki eksikliğe bağlı megaloblastik anemi ve diğer belirtiler oldukça seyrek görülür. Su içindeki bakteriler dolayısıyla içme suyunda bulunması ve baklagil türü bitkilerden elde edilen besinlerin B_{12} vitamini içermesi nedeniyle sadece bitkisel besinlerle beslenen kimselerde bile eksiklik durumu seyrek görülür. Alkoliklerde diğer vitaminlerin eksikliği ile birlikte bu vitaminin eksikliği de oluşabilir. Anne sütü plazmadakine eşit miktarda B_{12} vitamini içerdiğinden bu tür sütle beslenen bebeklerde eksiklik olasılığı çok daha düşüktür.

Klorlanmış su, bu işlemden önce içerdiği mikroorganizmalar nedeniyle B_{12} vitamini içerebilir. Klorlamanın suyun vitamin içeriği üzerindeki etkisine ait bir yayın bulunamamıştır.

Bu bölümün başında belirtildiği gibi pernisyöz anemi esas olarak besin içinde B_{12} vitamini eksikliğine bağlı bir durum değildir. Mide mukozasındaki primer lezyon ve bunun sonucu mukozadan salgılanan intrinsik faktörün yokluğu nedeniyle oluşan bir durumdur.

Pernisyöz anemi ve besin içindeki B_{12} vitamini eksikliği gibi oldukça seyrek görülen durumlar dışında, eksiklik belirtilerine yol açan diğer bazı durumlar daha vardır. Bunlara 93. Konunun başında değinilmiştir.

Preparatları

İlaç olarak **syanokobalamin ve hidroksokobalamin** kullanılır. Hidroksokobalamin'in 100 μg i.m. tek bir injeksiyonu genellikle üç ay boyunca plazma vitamin düzeyini normal aralıkta tutabilir. Bu süre aynı dozda syanokobalamin için yaklaşık bir aydır. Hidroksokobalamin'in etki süresinin uzunluğu bir üstünlük sayılırsa da, başlangıçta da değinildiği gibi, bu ilacın uzun süre kullanılması transkobalamin II–hidroksokobalamin kompleksine karşı antikor oluşmasına yol açar, bu nedenle anemi tedavisinde **hidroksokobalamin kullanılması pek tavsiye edilmez.** Ampul şeklindeki müstahzarlarda 1000 μg vitamin bulunur. Bu, yüksek bir miktardır. Tedavi amacıyla parenteral yoldan bir kezde kullanılması gereken miktar çoğu kez bunun çok altındadır. Parenteral veriliş i.m., veya s.k. yapılır.

B_{12} vitamininin tablet, kapsül, eliksir ve şurup şeklinde tek başına veya kombine vitamin içeren ağızdan kullanılışa özgü müstahzarları da vardır.

B_{12} vitamininin saf preparatlarının üretilmeye başlanmasından önce, tedavide parenteral veya ağız yolundan verilişe özgü karaciğer ekstreleri kullanılırdı. Bunların terapötik değeri içerdikleri B_{12} vitamininden ileri gelir ve günümüzde kullanılmalarına gerek yoktur. Bu tür preparatların tıbbi yönden, sık alerjik reaksiyon yapmaları ve farmasötik yönden, stabilitelerinin sağlanması önemli birer sorun oluşturur.

Kullanılışı

Pernisyöz aneminin, benzeri durumların ve eksikliğin tedavisi: Nörolojik komplikasyonları olmayan olgularda günde 1–10 μg i.m. B_{12} vitaminini on gün vermek suretiyle hematolojik bozukluklarda belirgin bir düzelme elde etmek mümkündür. Fakat rutin olarak günde 30–50 μg dozunda 10–30 gün i.m. uygulanır; nörolojik komplikasyonu olan olgularda da bu doz yeterlidir. Bazı çevrelerde pernisyöz anemi tedavisinde genellikle çok yüksek günlük dozda (1000 μg gibi) vitamin kullanmak eğilimi vardır; bu gereksizdir. Kobalaminler i.v. injekte edilmemelidirler; anafilaktik reaksiyon yapabilirler.

Genel bir kural olarak, yukarıda belirtilen başlangıç tedavisi ile patolojik bozuklukları düzelttikten ve depoların dolmasını sağladıktan sonra idame tedavisine geçilir. İdame tedavisi için iki haftada veya ayda bir 250 μg i.m. dozunda B_{12} vitamini injekte edilir. Gerçekte ayda bir 100 μg dozunda yapılan injeksiyonun yeterli olduğu bildirilmiştir. Pernisyöz anemi tedavisi hastanın yaşamı boyunca sürdürülür.

Tedaviye başlandıktan sonra kemik iliğinde olgunlaşma (megaloblastların azalması) ve **kanda retikülosit krizi** oluşması 2–3 gün içinde görülür. Retikülosit sayısı 3–5 günde maksimuma çıkar; bu sırada sayı veya yüzde değe-

ri normalin 3–5 katıdır. Alyuvar sayısı ve hemoglobin değerlerinin düzelmesi daha sonra olur. Ağır eksiklik durumlarında olduğu gibi pansitopeni varsa, trombositopeninin düzelmesi yaklaşık 10 günde, granülositopeninin düzelmesi, infeksiyon yoksa, 2 haftada olur. **Nörolojik bozukluklar** daha da geç düzelirler; özellikle tedaviye geç başlanılmışsa bu bozukluklar **hiç iyileşmeyebilirler.**

Hemoglobin sentezinin ve hücre çoğalmasının artması, demir ve folik asid gereksinimini artırabilir. Bu nedenle B_{12} vitamini ile birlikte bu ilaçları da vermek gerekebilir. Folik asid pernisyöz anemi olgularında tek başına kullanılmaz.

Artan eritrosit sayısı nedeniyle plazmadan çekilen potasyum, hipokalemiye neden olabilir. Bu durumda dışardan potasyum tuzları ile suplemantasyon yapılır.

Pernisyöz anemi olgularında günde 3 kez 1000 μg dozunda ağızdan B_{12} vitamini verildiğinde terapötik etkiye yetecek miktarda ilaç barsaktan absorbe edilebilir. Fakat bu şekildeki bir tedavi gereksiz ve pahalıdır.

B_{12} vitamini metabolizmasının konjenital bozukluğuna (örneğin transkobalamin veya metil– ya da deoksiadenozilkobalamin oluşmasındaki bozukluğa) bağlı juvenil pernisyöz anemide de aynı tedavi yaklaşımı uygulanır. Ancak, ilacı daha yüksek dozda kullanmak gerekebilir.

Diyetteki **B_{12} vitamini eksikliğ**ine bağlı olarak gelişen megaloblastik aneminin tedavisi için ilaç genellikle ağız yolundan verilir.

Absorpsiyon bozukluğu ve gastrointestinal sistemle ilgili diğer durumlar: Malabsorpsiyon durumlarında ve gastrektomi veya barsak rezeksiyonu geçirmiş olanlarda gelişen megaloblastik anemi ve/veya nörolojik belirtilerin tedavisi için esas olarak pernisyöz anemide olduğu şekilde parenteral B_{12} vitamini tedavisi yapılır. Mümkün olan durumlarda bozukluğun primer nedeni düzeltilebilir.

Pernisyöz aneminin tanısı: B_{12} vitamini bu hastalığın tanısı için de kullanılabilir. Bu amaçla yapılan **Schilling testi**nde, önce ağızdan ufak dozda, **radyoaktif kobaltla (^{57}Co) işaretlenmiş B_{12} vitamini** verilir. İki saat sonra 1000 μg dozunda soğuk (işaretsiz) vitamin injekte edilir. Hastada pernisyöz anemi varsa, ağızdan verilen vitamin çok az absorbe edileceği için idrarda çıkan radyoaktif madde, verilen dozun % 2'sinden daha az olur. Kombine olarak parenteral yoldan yüksek dozda B_{12} vitamini verilmesinin nedeni, vitaminin vücuttaki bağlanma yerlerini doyurmak ve barsaktan, işaretli vitamin absorbe edildiği takdirde, onun bağlanmasını engelleyerek idrarda mümkün olduğu kadar fazla çıkmasına olanak sağlamaktadır.

Absorpsiyon normalse idrarda çıkan radyoaktif madde verilenin % 8'inden fazladır. İdrarda az itrah edilme, pernisyöz anemi yanında, absorpsiyonu azaltan diğer faktörlere de bağlı olabilir. Bu nedenle kesin olarak pernisyöz anemi tanısına gidebilmek için bir kez de **işaretli vitaminin, intrinsik faktör preparatı ile birlikte verilmesi** gerekir. Bu durumda itrahta artma olursa pernisyöz anemi tanısı kesinleşir. Aksi halde diğer absorpsiyon bozukluğu durumları söz konusudur.

Bu testten ayrı olarak bir hafta, günde 1–10 μg B_{12} vitaminini parenteral vermek ve kan tablosunu izlemek suretiyle yapılan basit bir deneme ile de pernisyöz anemi tanısına gidilebilir.

B_{12} vitamini eksikliğine bağlı olmayan nörolojik belirtiler: Bu durumlarda B_{12} vitamini verilmesine gerek yoktur. Buna karşın ülkemizde B_{12} vitamini, tiamin gibi, nörit veya romatizmaya bağlı ağrılı durumlarda gelişigüzel kullanmak suretiyle kötüye kullanılmaktadır. Piyasada bulunan analjezik ilaç, tiamin ve B_{12} vitamini içeren kombine müstahzarlar bu durumun somut bir kanıtıdır.

Diğer durumlar: Hidroksokobalamin vücutta syanür iyonunu bağladığı için, **syanür zehirlenmelerinde** çok yüksek dozda i.v. uygulandığında yararlı olabilir; bu indikasyonda antidot olarak kullanılması halen deneme dönemindedir. Kobalaminlerin büyüme geriliği ve iştahsızlık gibi durumlarda tedavi sağladığı ileri sürülmüştür; fakat bu sav inandırıcı şekilde kanıtlanmadığından anılan durumlarda kullanılmaları tavsiye edilmez.

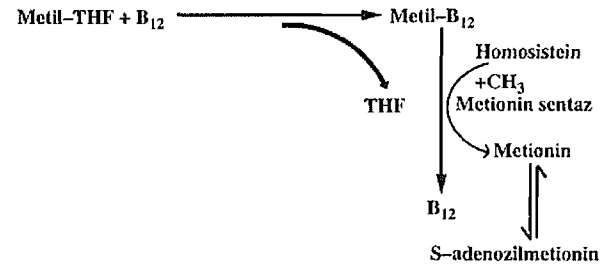
2. FOLİK ASİD

Kimyaca pteroylmonoglutamik asid (PteGlu1)'dir. İki halkalı pteridin çekirdeği ile PABA'dan oluşan **pteroik asid**in, **glutamik asid** ile yaptığı amid türevidir. Besinler içinde daha çok pteroylpoliglutamatlar halinde bulunur; bunların folik asidden farkları moleküllerinde birden fazla (8'e kadar) glutamik asid içermeleridir.

En fazla bulunduğu besinler, yeşil yaprak şeklindeki sebzeler (ıspanak ve marul gibi), meyveler, karaciğer, böbrek, bira mayası, et, balık eti, süt ve sütten yapılmış ürünlerdir. Isıya dayanıklılığı fazla değildir; havada durmakla da bozulduğundan, bayatlamış veya dondurulmuş besinlerdeki miktarı zamanla azalır.

Fizyolojik önemi

Folatların en önemli fizyolojik işlevi **tek-karbon transferi** reaksiyonlarında koenzim rolü oynamalarıdır. Hücrenin ekstraselüler sıvıdan alım ("uptake") yaptığı ana folat türevi olan **metiltetrahidrofolat**'ın, biyolojik etkili intraselüler folat türevlerine dönüşebilmesi için önce; tek karbonlu radikalleri bağlayabilen (akseptör) **tetrahidrofolat** ($H_4PteGlu_1$) **şekline geçmesi gerekir.** Bu olay B_{12} vitamini içeren koenzimler tarafından gerçekleştirilir ve metiltetrahidrofolattan koparılan metil grubu, homosistein'in metionine dönüşmesini sağlar **(metionin sentaz reaksiyonu):**



Böylece oluşan metionin ve S–adenozilmetionin, protein ve sinir lifi myelini sentezi ile diğer bazı biyokimyasal reaksiyonlar için gereklidir.

Metiltetrahidrofolattan başka **tek karbon donörü diğer koenzimler** de vardır. Koenzim görevi yapan bu aktif folat türevlerinin hepsine **folat kofaktörleri** adı da verilir. Bunlar pteridin çekirdeğindeki özellikle (N^5) ve onun dışındaki azot atomu (N^{10}) üzerinde bir veya iki tane tek–karbonlu radikal içerirler. Başlıca **tek–karbonlu radikaller** şunlardır:

metil ($-CH_3$)	metenil (–CH–)
hidroksimetil ($-CH_2-OH$)	formil (–CHO)
metilen ($-CH_2-OH$)	formimino (–CHNH)

Bu radikaller ile sübstitüe edilmiş tetrahidrofolik asidden oluşan **üç önemli koenzim**den biri N^5–^{10}–metilen tetrahidrofolat, diğeri N^5–formiltetrahidrofolat (folinik asid) ve üçüncüsü N^{10}–formiltetrahidrofolat'tır.

Tetrahidrofolattan türeyen koenzimler, üzerindeki tek-karbonlu radikalleri başka maddelere kolayca transfer ederler; başka bir deyişle, **karbon donörüdürler**. Bu özellikleri nedeniyle DNA, RNA, amino asid ve lipid sentezinde önemli rol oynarlar.

Yukarıda hücre içinde serbest THF oluşması bağlamında değinilen metionin ve S–adenozilmetionin sentezinden başka, tetrahidrofolatın **katkıda bulunduğu diğer belli başlı sentez olayları** şunlardır:

(i) Hücrelerde DNA ve RNA yapımında kullanılan **timidilat'ın** hız kısıtlayıcı nitelikte olan **sentezi:** THF'den oluşan koenzimler, metil grubu gerektiren ve timidilat sentaz enzimi tarafından katalize edilen, timin sentezinin aşağıdaki ilk basamağında rol oynarlar:

$$\text{Deoksiuridilat monofosfat (dUMP)} \xrightarrow[\text{Timidilat sentaz}]{+CH_3} \text{Timidilat monofosfat (dTMP)}$$

(ii) Purinlerin sentezi: Bunların sentezi ile ilgili ilk basamakta folat türevleri rol oynarlar. Bunlardan biri glisinamid ribonukleotitidin, N^{5-10}–metilen THF ile formillenmesi, diğeri ise 5–amino–imidazol–4–karboksamid ribonukleotidin N^{10}–formil THF ile formillenmesidir. Büyüyen purin halkasına bu olaylar sonucu, sırasıyla 2 ve 8 numaralı karbon atomları katılır.

(iii) Kolin sentezi: Tetrahidrofolat türevi koenzim içeren enzimlerin katkısıyla oluşan kolin, fosfolipidler ve asetilkolin sentezinde önemli rol oynar.

Vücutta yeterli miktarda folik asid ve dolayısıyla tetrahidrofolat türevi koenzimler bulunmadığı takdirde, bu durumdan en fazla etkilenen hücreler, bölünme ve yenilenme hızı en yüksek olan hücrelerdir. Bunlar arasında **kemik iliğindeki normoblastlar, lökositlerin ve trombositlerin ana hücreleri** ile **sindirim kanalı** mukozasındaki epitel hücreleri bulunur.

Farmakokinetik özellikleri

Besinler içinde bulunan ve folik asid içeriğinin büyük bir kısmını oluşturan **pteroylpoliglutamatların,** absorbe edilmeden önce bir tanesi dışında diğer glutamik asid rezidülerini kaybederek serbest folik aside dönüşmeleri gerekir. Bu dönüşme barsakta epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan **pteroyl–gama–glutamilkarboksipeptidaz** enzimi tarafından yapılır.

Absorpsiyon duodenumdan ve jejunumun yukarı kısmından olur. Bu segmentlerde bu bölgedeki enterositlerde (barsak epitel hücrelerinde) bol miktarda **dihidrofolat redüktaz** enzimi bulunur. Mukozadan ve karaciğerden geçerken folik asid bu enzimle **tetrahidrofolat'a indirgenir ve sonra metillenir.** Sonuçta N^5–metiltetrahidrofolat (kısaca **metiltetrahidrofolat,** $CH_3.H_4PteGlu_1$) şeklinde dolaşımla dokulara sunulur. Karaciğer hücreleri metiltetrahidrofolatın bir kısmını safraya itrah ederler; safra içinde barsağa gelen bu maddenin bir kısmı reabsorbe edilir ve böylece **enterohepatik dolanıma girer.**

Barsakta ufak miktarda folik asid bulunduğunda absorpsiyon aktif transportla olur ve bu madde tamamiyle absorbe edilir. Yüksek dozda ilaç verildiğinde pasif difüzyonla da absorbe edilir; fakat absorpsiyon tam olmaz. Günde 15mg'a kadar olan miktarlardaki folik asidin aktif transportla tam olarak absorbe edildiği saptanmıştır. Yüksek dozda verilen folik asid'in pasif difüzyonla absorpsiyonuna, C vitamininin bilinmeyen bir mekanizmayla katkısı vardır; bu vitaminin ağır eksikliğinde absorpsiyon azalır ve megaloblastik anemi gelişebilir. Kronik alkol alımı da absorpsiyonu azaltır.

Kalın barsak florasındaki mikroorganizmalar tarafından folik asid sentez edilir; fakat kalın barsaktan folik asid absorbe edilemediği için yararlı olmaz.

Plazmada folatın % 80'e yakın bir kısmı metiltetrahidrofolat şeklinde bulunur. Bu madde kısmen proteinlere bağlanmış olarak taşınır. Metiltetrahidrofolatın ekstraselüler sıvıdan hücre içine alımı ("uptake"), **reseptör–aracılı endositozla** olur. Folat türevlerinin hücre içinde tutulması için, değişik sayıda glutamil rezidülerinin moleküle gama–peptid bağı ile bağlanması sonucu **poliglutamat şekline dönüşmeleri** esastır. Bu dönüşümü **folil–poli–gama–glutamat sentaz** enzimi katalize eder. Böylece hücre içinde depolanan tetrahidrofolattan daha önce değinilen aktif koenzimler oluşur.

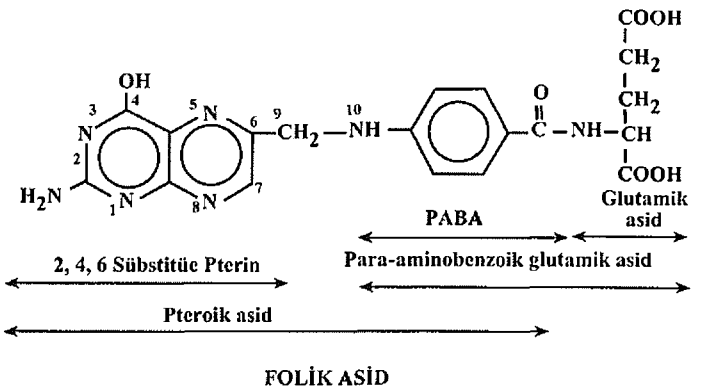
Dokularda depo edilen toplam folat türevlerinin miktarı 70 mg kadardır ve bunun yarısına yakın bir kısmı karaciğer hücrelerinde toplanmıştır. Kanda folat türevleri ortalama 300 ng/ml konsantrasyonunda bulunur. Bunun % **90'dan fazlası eritrositler içinde**dir. Eritrositler içindeki folat düzeyi, folik asid eksikliğinin izlenmesinde yararlı olabilir.

Ufak miktarda folik asid alındığında itrah oranı düşüktür. İtrah karaciğerden ve böbreklerden olur. Safra içinde barsağa gelen folik asidin bir kısmı reabsorpsiyona uğrar. Yüksek dozda folik asid verildiğinde itrah oranı ve hızı artar. Bu durumda verilen dozun % 60'a kadar varan bir kısmının böbreklerden atıldığı saptanmıştır.

Günlük gereksinim ve eksiklik durumları

Günlük folik asid gereksinimi, normal erişkinler için en az 50 μg kadardır. Tavsiye edilen günlük rasyon, ülkelere ve kaynaklara göre değişir; erişkinler için A.B.D.'de 180 μg, İngilterede 200 μg'dır ve DSÖ/FAO (Dünya Sağlık Örgütü/Birleşmiş Milletler Besin ve Tarım Örgütü)'nın tavsiye ettiği rasyon 170 μg'dır. **Gebelikte,** folik asid yıkımının (katabolizmasının) hızlanması ve fötusun gelişmesine bağlı hızlı DNA sentezi nedeniyle günlük gereksinim artar; tavsiye edilen günlük rasyon gebeler için 300 μg (İngiltere) ve 400 μg (A.B.D.) arasındadır; DSÖ/FAO'nun tavsiyesi 370–470 μg'dır. **Perikonsepsiyonel dönemde** (döllenme öncesi ve sonrası günlerde) yeterli miktarda folik asid almanın, fötusta nöral boru defekti gelişmesini önlemedeki yararı nedeniyle; gebeler için tavsiye edilen günlük miktarın, doğurganlık çağında olup da gebe kalma olasılığı bulunan bütün kadınlar tarafından da alınması tavsiye edilmektedir. Emziren kadınlarda tavsiye edilen günlük rasyon 260–280 μg'dır. B_{12} vitaminine oranla daha yaygın bir şekilde bulunduğundan diyette vitamin azlığına bağlı eksiklik halinin daha seyrek görülmesi beklenir; fakat vücutta depo edilen folik asid ancak 3–4 aylık gereksinime yetecek kadar olduğundan organizma folik asid yokluğuna, B_{12} vitamini yokluğuna olduğu kadar dayanıklı değildir. Bu nedenle, diyette daha yaygın bir şekilde bulunmasına karşın **folik asid yetersizliğine daha sık rastlanır.**

Folik asid eksikliğine yol açan durumlarla eksiklik halinde ortaya çıkan makrositik anemi ve diğer belirtilere 93. Konuda değinilmiştir.



Yer	Radikal	Koenzim
N^5	$-CH_3$	Metil THF
N^5	-CHO	N^5–formil THF (folinik asid)
N^{10}	-CHO	N^{10}– formil THF
N^{5-10}	-CH–	N^{5-10}–metenil THF
N^{5-10}	$-CH_2-$	N^5–^{10}–metilen THF
N^5	-CHNH	N^5–formimino THF
N^{10}	$-CH_2O$	N^{10}–hidroksimetil THF

Koenzimler, önlerine N konulmadan, N'nin üzerindeki sayıları doğrudan doğruya koyarak da adlandırırlar (örneğin N^5–formil THF yerine 5–formil THF gibi).

Şekil 94.3. Folik asidin moleküler yapısı. Tetrahidrofolik asid (THF), folik asidin indirgenmiş şeklidir. THF molekülünde, yukarıdaki formülde gösterilen 5 numaralı (N^5) ve 10 numaralı (N^{10}) azotlara yukarıda sağda gösterilen radikaller gelir ve karşılarında yazılı koenzimler oluşur.

Folik asid eksikliğinde histidin'in diğer bir amino asid olan glutamik aside dönüşümü azalmıştır. Bundan eksikliğin tanısında test yöntemi olarak yararlanılır. Sözkonusu dönüşüm sırasında, histidin önce **formiminoglutamik asid** (kısaca **figlu**) adlı maddeye dönüşür. Hastalara yüksek dozda histidin verildiğinde, folik asid eksikliği varsa vücutta figlu birikir ve idrarla itrahı artar. Buna **figlu itrah testi** adı verilir.

Reçetesiz satılan mültivitamin müstahzarlarına dozaj şekli başına 0.1 mg'dan fazla, reçete ile satılanlara ise 1 mg'dan fazla folik asid katılması tavsiye edilmez. **Günde 1 mg'ın altında** sürekli folik asid alınmasının, gelişmesi olası bir pernisyöz aneminin hematolojik belirtilerini saklayıp nörolojik lezyonların ilerlemesine neden olma tehlikesi yoktur. Tablet şeklindeki ve sodyum tuzu halinde folik asid içeren ampul şeklindeki folik asid müstahzarları vardır.

B_{12} vitamini ve folik asid eksikliğinde (ayrıca piridoksin eksikliğinde) **kanda homosistein düzeyi** yükselme eğilimi gösterir. Ağır hiperhomosisteinemi insanlarda nadir görülen bir durumdur. Bu durum koroner, periferik arter ve serebrovasküler hastalık ve olasılıkla Alzheimer tipi demansiya için bir risk faktörüdür. Kanda homosistein düzeyinde hafif yükselme genel nüfus içinde %5-7 oranında görülür. Ancak adı geçen vitaminlerin, hiperhomosisteinemi ve onunla ilişkili durumlara karşı koruyucu veya tedavi edici etkinliği olduğu hakkında halen, yeterli bir kanıt yoktur. Folik asidin eksikliği, ateroskleroz için bir risk faktörü olan kan homosistein düzeyini artırır ve koroner kalp hastalığı riskini artırabilir. Aynı durum daha ufak ölçekte olmak üzere B_6 ve B_{12} vitamini eksikliğinde de görülür. Folik asid alımının artırılmasının, mültivitamin eklentisi (suplementi) kullanılmasının ve kan folat düzeyi yüksekliğinin koroner kalp hastalığı riskinin azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Willett ve Stampfer, 2002).

Kullanılışı

Folik asid ve B_{12} vitamini eksikliğine neden olan durumlar ve eksikliğin ana belirtisini oluşturan hematolojik bozukluklar, birbirine çok benzediklerinden tedaviye başmamadan önce eksikliğe neden olan faktörün saptanması gerekir. **Folik asid eksikliğine bağlı durumlarda B_{12} vitamini etkisizdir. B_{12} vitamini eksikliğinde gelişen hematolojik bozukluklara karşı ise folik asid etkilidir; fakat pernisyöz aneminin nörolojik belirtilerini düzeltemez ve bu hastalıkta folik asid tek başına kontrendikedir.** Çünkü hematolojik belirtileri ortadan kaldırarak nörolojik lezyonların farkedilmeden gelişmesine ve ileride birden ortaya çıkmasına yol açar; bu sırada nörolojik belirtiler daha kötüleşmiş durumdadır. Ancak sözkonusu sakınca, folik asid günde 1 mg veya daha yukarı miktarda sürekli alınırsa ortaya çıkar; daha düşük dozda, yukarıda belirtildiği gibi, böyle bir sorun yoktur.

Eksikliği bulunan vitamin türünün saptanması için yeterli laboratuvar olanakları yoksa, deneme dozunda folik asid verilerek **ayırıcı tanı**ya gidilebilir. Küçük dozda (günde 1–3 mg dozunda) bir hafta süre ile ağızdan verilen folik asid, pernisyöz anemi ve B_{12} vitamini eksikliğine bağlı anemi türlerinde kan ve kemik iliği tablosunda düzelme yapmaz. Oysaki bu dozdaki folik asid; folik asid eksikliğine bağlı durumların çoğunda tabloyu düzeltir.

Eksiklik durumlarının tedavisi için folik asid günde üç kez 5–10 mg dozunda ağızdan verilir. Malabsorpsiyon sendromu ve absorpsiyonun azalması ile ilgili diğer durumlarda i.m. yoldan vermek suretiyle tedaviye başlanır ve sonra oral yoldan ilaç verilerek tedavi sürdürülür. Günde 15–30 mg dozunda verilen folik asid malabsorpsiyon hallerinde bile yeterli miktarda absorbe edilir.

Gebelerde artan gereksinimi karşılamak ve megaloblastik anemi gelişmesini önlemek için ağız yolundan günde genellikle 400 μg dozunda folik asid verilmesi, yukarıda belirtildiği gibi yeterlidir. Böyle bir uygulamanın; gebelerde anemi gelişmesini önlemesi yanında, **fötusta yarık damak, yarık dudak ve nöral boru (tüp) defektlerini** (spina bifida, anensefali, ensefalosel vb. gibi) ve bu defektlerin yol açtığı intrauterin rezorpsiyon veya spontan aborsiyonu önleme bakımından yararlı olduğu genellikle kabul edilir. Söz konusu yararın sağlanması için folik asid ilavesinin döllenmeden önceki aylarda başlayarak verilmesi tavsiye edilir; bu tavsiyenin pratik şekli **gebe kalma olasılığı bulunan bütün kadınlar**ın belirtilen günlük dozda folik asid almasıdır. ABD'de FDA, un, ekmek ve diğer hububat kaynaklı ürünlere folik asid ilave edilmesini tavsiye etmektedir (ekmek için dilim başına 40–80 μg olacak şekilde). Türkiyede son zamanlarda bazı margarinler folik asidden zenginleştirilmiştir.

Daha önce nöral boru defektli doğum veya spontan aborsiyon yapmış deneklerin bir kısmında tekrar böyle bir olayı önlemek (**sekonder profilaksi**) için döllenmeden en az dört hafta önce başlayarak ve en az gebeliğin ikinci ayı

sonuna kadar, mültivitamin şeklinde folik asid vermek suretiyle yapılan bir incelemede (Smithells ve diğ., 1981), vitamin alan gebelerden doğan bebeklerde anomali insidensi vitamin almayan gruptakilere göre çok daha düşük bulunmuştur; bu koruyucu etkinin folik aside mi ve/veya diğer vitaminlere mi bağlı olduğu belli değildir; adı geçen araştırıcı grubu 1983 yılında yayınladıkları diğer bir epidemiyolojik incelemede, yukarıda belirtilen şekilde perikonsepsiyonel (döllenme öncesi ve sonrası) mültivitamin alınmasının, söz konusu gebe kadınlardan doğan bebeklerde nöral boru anomalilerini önlediğine ilişkin sonuçları doğrulamışlardır. İngilterede MRC (Medical Research Council) tarafından desteklenen rastgellenmiş (randomize) kontrollu bir deneme (MRC VSR Group, 1991), daha önce nöral tüp defektli (NTD'li) bebek doğuran kadınlarda sekonder profilaksi için, daha sonraki gebeliklerinin perikonsepsiyonel periyodunda yüksek miktarda (4.0 mg/gün) folik asid suplementasyonu yapmanın NTD'li gebelik riskini % 70 azalttığını göstermiştir. Ancak sözkonusu profilaksi için günde 400 μg folik asidin yeterli olduğu genellikle kabul edilir. NTD'li bebek doğumunun insidensi oldukça düşüktür (A.B.D.'de yılda 2500 bebek); ancak bu olay bebek ve ana–baba için dramatik sonuçlar doğurur.

Folik asid tedavisi sırasında yan tesir olarak nadiren alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Kalsiyum folinat ve levofolinat

Kalsiyum folinat, kimyaca N^5–formiltetrahidrofolik asid (diğer adıyla **folinik asid**)'in kalsiyum tuzudur. **Metotreksat**'a ve dihidrofolat redüktazı inhibe eden **pirimetamin** ve diğer ilaçlara bağlı akut kemik iliği baskılanması (supresyonu) ile mukozitin (bkz. 36. Konu) veya bunlara bağlı kronik olarak gelişen makrositik aneminin tedavisinde kullanılır. Bu durumlarda folik asid, etkin metabolitlerine indirgenemediği için etkisizdir. Metotreksat ile tedavi edilen kanserli hastalarda profilaktik olarak da kullanılır; kemik iliği hücrelerini ve diğer normal hücreleri bu ilacın toksik etkisine karşı korur. Toksoplazmozis ve pnömosistozis'in pirimetaminle tedavisi sırasında da aynı amaçla profilaktik olarak kullanılması tavsiye edilir. Aynı şekilde kolorektal kanserde yüksek dozda kullanılan **fluorourasil**in, metotreksatınkine benzeyen akut toksik etkilerine karşı koruma sağlamak için de kullanılır.

Ağız yolundan veya i.m. injeksiyon suretiyle kullanılır. Metotreksat tedavisinde bu ilacın yüksek dozda uygulanmasına eklenen **"lökovorin" (folinik asid) ile "kurtarma"** (rescue) yaklaşımına 36. Konuda değinilmiştir . Mutad dozu ağızdan günde 3 kez 3–6 mg'dır. Metotreksat ile ilgili indikasyonlarda daha yüksek dozda parenteral kullanılır.

Kalsiyum levofolinat, kalsiyum folinatın etkin olan levo izomeridir. Ona göre yarı dozda aynı indikasyonlarda kullanılır.

Etkileşme

Belirli bazı ilaçlarla folik asid arasında etkileşme vardır. Etil alkol ve epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlardan fenitoin ve bazen fenobarbital ve pirimidon, folik asidin barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar ve uzun süre kullanıldıklarında folik asid eksikliği oluşturabilirler. Fenitoin, vücutta hematopoiezle ilgili olmayan yerlerde folik asid ütilizasyonunu artırarak da bu duruma neden olabilir (bkz. 68.Konu). Metotreksat ve daha zayıf derecede olmak üzere pirimetamin (antimalaryal), trimetroprim, kotrimoksazol ve triamteren, dihidrofolat redüktazı inhibe ederek folik asidin vücutta etkin şekline dönüşmesini engeller; bu ilaçlara bağlı olarak gelişen makrositik anemiler folik asid ile değil, folinik asid ile tedavi edilirler. Oral kontraseptif ilaçların ve romatoid artrit tedavisinde uzun süre kullanılan glukokortikoidlerin de henüz tam olarak açıklanmayan bir mekanizma ile folik asid eksikliği yapabildikleri bildirilmiştir.

Folik asid fenitoin'in etkinliğini azaltabilir. Bu ilaçla tedavi edilen epilepsili hastalarda folik asid ile tedavi uygulandığında antiepileptik ilacın dozunu artırmak gerekebilir.

3. APLASTİK, HİPOPLASTİK VE HEMOLİTİK ANEMİLERDE KULLANILAN İLAÇLAR

Kemik iliğinde eritroid serinin ana hücrelerinin üretimi bozulduğunda hipoplastik anemiler oluşur; bunun aşırı şekli aplastik anemidir. Bazı durumlarda kemik iliğinde myeloid serinin ve trombositlerin yapımı da bozulur. Bu durumda aplastik anemi pansitopeninin bir öğesi olarak ortaya çıkar.

Hemolitik anemiler, ya alyuvar hücresinin çeşitli tipteki bozuklarına bağlı intrinsik hemoliz veya alyuvar dışında oluşan olay veya faktörlere bağlı ekstrinsik hemoliz sonucu oluşan kronik alyuvar yıkımı nedeniyle meydana gelir.

Hipoplastik ve aplastik anemilerin tedavisinde anabolik steroidler yararlı olabilir. Bu indikasyonda yerleşmiş bir ilaç oksimetolon'dur (bkz. 81. Konu). Ağızdan günde 2-5 mg/kg 2-3 doza bölünerek 6 ay süreyle verilir. Yanıt yeterliyse 3 ay daha verilir ve sonra günlük doz basamaklı olarak azaltılmak suretiyle tedavi kesilir. Diğer bir ilaç, antilenfositik globülin'dir (bkz. 37. Konu); edinsel aplastik anemi olgularının yaklaşık %50'sinde yanıt oluşturur. Santral bir kateter yerleştirildikten sonra her gün 12-18 saat boyunca i.v. infüzyonla beş gün verilir. İlk günlerde ciddi anafilaktik reaksiyona neden olduğu için resüsitasyon olanakları olan kliniklerde uzmanlar tarafından uygulanır. Birlikte siklosporin verilmesi (bkz. 37. Konu) yanıt verenlerin oranını artırır.

Hemoglobin sentezinin hem'in protoporfirine katılmasının mümkün olmaması nedeniyle bozulmasına bağlı heterojen bir anemi grubu olan **sideroblastik anemi**nin idiyopatik edinsel ve kalıtsal olgularından bazıları yüksek doz (günde ağızdan 400 mg) **piridoksine** (bkz. 92. Konu) iyi yanıt verir. Eritropoietin tedavisi genellikle etkisizdir. Seyrek olarak ağır anemi nedeniyle kan vermek gerekebilir. Geri-dönüşlü sekonder sideroblastik anemide primer neden düzeltilmeye çalışılır.

Hemolitik anemiler akut epizodlar şeklinde veya sürekli hemoliz nedeniyle kronik şekilde ortaya çıkar. Akut hemolizde mümkünse hemoliz nedeni düzeltilir ve durum ağırsa kan verilir.

Kronik hemoliz durumunda kemik iliği, alyuvarların yıkımının artmasına paralel olarak adaptasyon gösterir ve eritroid hücre üretim hızını 8 kata kadar artırabilir. Bu nedenle **semptomatik hemolitik anemi,** kemik iliğinin yıkımı kompanse etme kapasitesi bozulduğu zaman veya alyuvar yıkımı aşırı hızda sürdüğü zaman ortaya çıkar. Ayrıca yıkılan alyuvarlardan açığa çıkan ve böbrekte glomerüllerden süzülen hemoglobin, fazla değilse tubulus hücreleri tarafından geri emilir ve hemoglobinüri şeklinde kayıp olmaz. Bu durum da alyuvar yıkımının kana etkisinin azaltıl-

masına katkıda bulunur. Hemolitik anemilerde tedavi nedene göre değişir. Alyuvar yıkımı immünolojik olaylarla ilişkili ise kortikosteroidlerle immünosüpresif tedavi yapılır. Hipersplenizm bulunan olgularda splenektomi düşünülebilir. Orak hücre hastalığı şeklindeki hemolitik anemide hidroksi karbamid (bkz. 36. Konu) krizlerin sıklığını azaltır ve transfüzyon gereksinimini azaltabilir. Herediter sferositozda splenektomi gerekir; ayrıca günde ağızdan 1 mg folik asid sürekli verilir. Labil hemoglobin üretimine bağlı glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda belirli ilaçlara veya diğer kimyasal etkenlere maruz kalındığında (bkz. 13. Konu) akut hemoliz olur; bu etkenlere hastanın maruz kalması önlenir.

4. ERİTROPOİETİN (EPOETİN)

Bir glikoprotein hormon olan (molekül ağırlığı 36 kilodalton) bu maddenin erişkinlerde % 90'ı böbrekte ve % 10'u karaciğerde üretilir. Gelişmekte olan fötusta ise esas olarak karaciğerde yapılır. Kemik iliğinde eritroid serinin projenitör hücrelerinin proliferasyonunu ve fonksiyonel eritroblastlara farklılaşmasını stimüle eder; alyuvar üretimini artırır. Kronik böbrek yetmezliği, böbrek eritropoietin üretimini azaltarak **böbrek hastalığı anemisi**ne neden olur.

Hematopoiez (kan yapımı), eritropoietin ve diğer hematopoietik büyüme faktörleri hakkında genel bilgi

Hematopoietik (kan yapıcı) sistem (i) **kırmızı kan hücrelerini (alyuvarları)**, (ii) **beyaz kan hücrelerini (akyuvarları)** ve (iii) **trombositleri** üretir. Bu üç hücre türü sırasıyla: (i) akciğerlerden dokulara oksijen taşınması ve dokularda biriken karbon dioksidin atılmak üzere akciğerlere taşınması, (ii) infeksiyon etkenlerinin ve vücutta spontan olarak malignite kazanmış hücrelerin yok edilmesi ve (iii) kanamayı önleme ve durdurma (hemostaz) ile görevlidir.

Belirtilen üç kan hücresi türü kemik iliğinde üretilir ve orada ortak kökenlerini oluşturan *çoğul-güçlü (pluripotent) hematopoietik kök hücreleri*nden ("stem cells") başlayarak her biri kendine özgü gelişme basamaklarından geçerek olgunlaşan bir *hücre serisi*nin veya *silsilesi*nin ("lineage") son basamağını oluştururlar.

Bu üç hücre serisindeki bireysel hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve olgunlaşmış şekillerinin işlevlerinin desteklenmesi **hematopoietik büyüme faktörleri (HBF'ler)** denilen glikoproteinler tarafından gerçekleştirilir. Bu faktörler üç kan hücresi serisindeki hücreleri, onların membranlarında yerleşmiş G proteini ile kenetli reseptörler üzerinden etkiler.

HBF'ler bir veya daha fazla hücre serisini etkiledikleri hücrelere ve etkiledikleri döneme göre **iki ana gruba ayrılırlar** (Golan ve diğ., 2008):

(i) **Çoklu seriye etkili HBF'ler**: Bunlar birden fazla hücre serisine ve hücre serilerinin gelişmesinin genellikle erken basamaklarına etkilidirler. Çoklu serilik ("multilineage") veya erken etkili HBF'ler adını alırlar. Bunların başında *kök hücre faktörü* ("stem cell factor"), diğer adıyla *c-kit* gelir. Bu faktör her üç seriyi de ve onların kısmen ortak olan ilk basamaklarında etkiler. Bu gruptaki diğer faktörler *granulosit-monosit koloni stimüle edici faktörler (GM-KSF/GM-CSF), interlökin-3 (İL-3), İL-4* ve *İL-11 ve insülin-benzeri büyüme faktörü*dür.

Bu tür HBF'lerin hedef hücrelerde etkiledikleri reseptör proteini molekülleri yapıca birbirlerine benzerler ve yapıca ortak modüllerin bir araya gelmesiyle oluşurlar. Ayrıca reseptör-sonrası düzeyde transdükleme basamakları da ortak özellik gösterir ve genellikle *JAK-STAT proteinleri* denilen sinyalleme proteinlerinden (çeşitli kinazlar gibi) oluşur.

(ii) **Seriye (silsileye)-özgül HBF'ler:** Bunlar hematopoietik sistemi oluşturan üç hücre serisinden sadece birinin çoğalmasını, farklılaşmasını ve işlevlerinin desteklenmesini sağlarlar, diğerlerine dokunmazlar. Bunların adları ve ilişkili oldukları seriler aşağıda gösterilmiştir:

Hücre serileri	O seriye özgül HBF
Kırmızı hücre serisi	Eritropoietin
Trombosit serisi	Trombopoietin
Granülositler (nötrofiller)	Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-KSF/G-CSF)
Monosit-makrofajlar	Monosit koloni stimüle edici faktör (M-KSF/M-CSF)
Eozinofiller	İnterlökin-5

Beyaz serinin bir bölümünü oluşturan **lenfoid serinin** (T ve B lenfositleri) çoğalmasını, farklılaşmasını ve işlevlerinin sürdürülmesini gerçekleştiren büyüme faktörleri, *çeşitli interlökinler* (İL-2 ve İL-7 gibi) ve *interferonlar*dır (İFN-α, İFN-β ve İFN-γ gibi). İnterferonlar makrofajların gelişmesini de düzenlerler.

Alyuvar üretimi: Kemik iliğinde alyuvarların erken öncül hücrelerinin (örneğin *eritroblastların*) çoğalması ve en son öncül hücreler olan *retikülositlerin* çoğalması ve çekirdeğini kaybederek alyuvara dönüşmek üzere farklılaşması eritropoietin tarafından gerçekleştirilir.

Eritropoietin üretiminin ve salgılanmasının hızı kandaki oksijen düzeyi (oksijen parsiyel basıncı) tarafından ayarlanır. Kan oksijen düzeyi normal olduğunda üretim fizyolojik düzeydedir. Düzey azaldığında yani hipoksemi oluştuğunda, bu azalmanın doku oksijen düzeyine yansımasını (yani **doku hipoksisini**) önlemek için eritropoietin üretimi artırılır. Böylece daha fazla alyuvar üretilerek akciğerlerde azalmış olan oksijenin dokulara daha fazla taşınmasına çalışılır.

Böbreklerdeki eritropoitein üreten hücrelerde oksijen düzeyinin algılayıcısı (sensör'ü), demir içeren bir dioksijenaz türü olan **prolil hidroksilaz (DPH)** enzimidir. Bu algılayıcı molekül, hücre içinde **"hipoksiyle indüklenebilir faktör 1-α"** (HİF, hypoxia-inducible factor-1α) ile eşgüdümlü bir şekilde çalışır. Oksijen düzeyi normal veya yüksekse DPH, HİF-1α'nın prolil rezidülerini hidroksilleyerek onu, **[HİF-1α]-OH**'ye dönüştürür ve *ubikitin* (ubiquitin) ile birleştirip hücrenin proteolitik enzim deposu olan *proteazom*'a sevkini ve orada inaktif metabolitlere yıkılmasını sağlar (Şekil 94.4). Hipoksemi oluştuğunda ise prolil hidroksilaz inaktive edilir ve HİF-1α yıkılmadan kalır, hücre içinde birikir ve eritropoietin sentez eden hücrenin çekirdeğine transfer edilir, orada transkripsiyon faktörü gibi hareket ederek eritropoietin üretimi ilgili genin transkripsiyonunu ve sonuçta eritropoietin sentez ve salgılanmasını artırır. Hematopoietin ile ilişkili gende aktive edici nitelikte mutasyon oluşması kanda alyuvarların aşırı derecede artması ile kendini gösteren **polisitemi** hastalığına neden olur. Kronik böbrek hastalığında sentez yapan hüc-

reler bozulur ve azalır, yeterli eritropoietin sentezi yapılamadığı için anemi gelişir.

Kemik iliğinde eritrositlerin öncül hücreleri olan normablastların gelişmesi ve eritrositlerden önceki öncül hücre olan retikülositlerin üretimi ve hücrelerin hemoglobinle doldurulması için B_{12} vitamini, folik asid ve demire gereksinim vardır. Retikülositlerin eritrositlere dönüşmesi sırasında hücre çekirdeği kaybolur ve protein sentezi ve bu arada demir içeren ve oksijenin bağlanıp taşınmasında kritik öneme sahip hemoglobin sentezi durur; başka bir deyişle eritrositler yeni hemoglobin sentez edemez, retikülosit döneminden ne kaldıysa onunla yetinir.

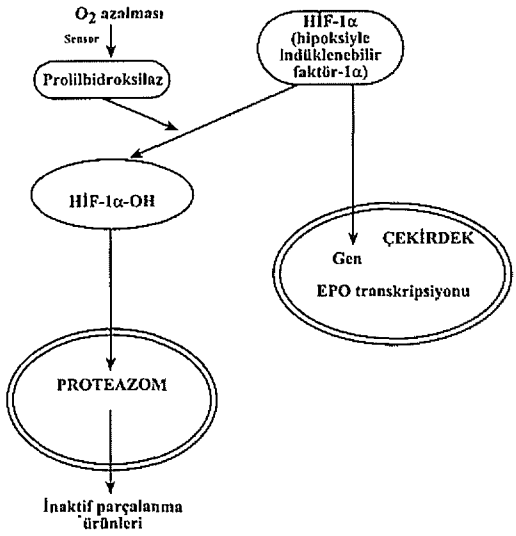
Eritrositlerin kanda ömürleri yaklaşık 120 gündür. Bir taraftan kemik iliğinde eritrosit üretilip kana verilirken, diğer taraftan eritrositler yıkılmak (hemoliz) ve kanama (kadınlarda fizyolojik bir kanama türü olan menstrüel kanama gibi) suretiyle kandan eritrosit kaybı olur. Eritrosit üretimi ve hemoglobin sentezi ile eritrosit kaybı arasındaki dengenin bozulması çeşitli türde anemilerin oluşmasına neden olur.

Anemilerin toplumda en yaygın görülen türleri **beslensel** (besinler içinde alınan) **faktörlerin**, özellikle demir, B_{12} vitamini ve folik asidin eksikliğine bağlı anemilerdir.

Hematopoietinin farmakolojisi

Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen eritropoietin pazarlanmıştır; ilaç olarak genel adı **epoetin**'dir. Kanda alyuvar sayısını, dolayısıyla hematokriti ve hemoglobin düzeyini artırır.

Epoetin'in iki farklı üretici firma tarafından **epoetin alfa** ve **epoetin beta** adı verilen iki türü yapılmış ve pazarlanmıştır. Daha sonra baka üreticiler farmakolojik etki profili ve indikasyonları bakımından epoetin alfa ve beta'ya benzeyen ikin yeni epoetini DNA rekombinasyon teknolojisi ile üretmişler ve onlara **epoetin teta** ve **epoetin zeta** adını vermişlerdir. Bunların amino asid ardışımı (dizilimi) birbirine benzer. Başka bir üretici firma epoetini daha fazla glikozillemek suretiyle onun hiperglikozillenmiş türevi olan **darbepoetin alfa**'yı üretmiştir. Bu türev vücuttan daha geç elimine edilir, eliminasyon yarılanma ömrü daha uzundur; bir dozunun etkisi daha uzun sürdüğünden daha uzun aralarla (daha seyrek) injekte edilir. Ciltaltına injekte edildiğinde vücutta kalış ve etki süresi uzar.



Şekil 94.4. Böbreklerde eritropoietin (EPO) sentez eden hücrelerde sentezle ilişkili gende transkripsiyonun kontrolunum şematik gösterilişi. Kanda O_2 düzeyinin yeterli olması, sensör niteliğinde sitoplazmik bir enzim olan prolil hidroksilazı aktive eder ve onun tarafından HİF-1α (hipoksiyle indüklenebilir protein-1α)'nın hidroksillenerek hücrenin proteazomuna geçmesi ile orada yıkılmasını artırır. Oksijen düzeyinin azalması (hipoksemi) ise prolil hidroksilazı inaktive eder ve böylece yıkılması azalan HİF-1α sitoplazmada birikir ve çekirdeğe geçmesi (translokasyonu) artar. Sonuçta EPO ile ilişkili genin transkripsiyonu HİF-1α tarafından aktive edilir, EPO sentezi ve kana salgılanması artırılır ve kemik iliğinde alyuvar üretimi stimüle edilir.

Bu ilaçların **başlıca endikasyonları** şunlardır: (i) **Kronik böbrek yetmezliğine** (böbrekte eritropoietin üretiminin azalmasına) **bağlı anemiler.** Hemodiyaliz veya periton diyalizi yapılan hastalarda kullanılır. Henüz diyaliz gerekmeyen yetmezlikli hastalarda ağır anemi gelişmişse onlarda da kullanılırlar. (ii) Sitotoksik kemoterapi veya küratif radyoterapi uygulanan solid veya hematolojik malignitesi olan kanser hastalarında kemoterapinin kemik iliğinde **eritroid seri üzerine yaptığı baskılamaya bağlı anemi**nin süresini kısaltmak. Ayrıca **malignitenin doğrudan yaptığı anemi**nin tedavisinde de epoetin tedavisi tavsiye edilmiştir. Ancak kanserli hastalarla ilgili bu indikasyonlarda epoetin'in hücre proliferasyonu üzerindeki artırıcı etkisi nedeniyle, bir yandan anemiyi düzeltirken öte yandan kanserin gelişmesini artırabileceğinden ve prognozunu olumsuz etkileyebileceğinden kuşkulanılmış ve bu kuşkuları doğrulayan kanıtlar elde edilmiştir (Hendry, 2003). (iii) Elektif büyük ameliyat geçirecek olan hafif veya orta derecede anemisi olan hastalar için fazla miktarda otolog kan depolanamadığı zaman, *önceden kan alıp biriktirme programı* çerçevesinde sağlanabilecek **otolog kan miktarını artırmak** ve böylece ameliyat sırasında heterolog kan transfüzyonu gereksinimini azaltmak. (iv) Epoetin alfa, 34 haftadan önce doğmuş düşük ağırlıklı (0.75-1.5 kg) neonatlardaki **prematürite anemisi**nin tedavi için de indikasyon almıştır (tercihan doğumdan sonra 3 gün içinde başlamak gerekir).

Darbepoetin, yukarıdaki indikasyonlardan ilk 2'si için onaylanmıştır.

Seyrek olarak ve genellikle 60 yaşın üstünde görülen ve kanda sitopeni ve kemik iliğinde hiperselülerliğin eşlik ettiği myelodisplastik sendromların tedavisinde epoetin tavsiye edilirse de malignite oluşturma riski nedeniyle kullanılmaz; bu sendromlarda doğal olarak myelojen lösemiye dönüşme riski vardır.

Epoetinlerin ve darbepoetin'in en yaygın kullanım yerleri kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemilerdir. Bu ilaçların kullanılacağı anemilerde **demir ve folik asid eksikliği bulunma olasılığı** fazla olduğundan ve hemodiyaliz yapılan hastalarda diyalize bağlı kan kaybı olduğundan, önce bunların düzeltilmesi gerekir. Ayrıca bu ilaçlar tarafından alyuvar üretimi stimüle edildiğinde bunlara olan gereksinim arttığından tedavi sırasında ağızdan ilave demir verilmelidir. Hemodiyaliz yapılan hastaların diyalizde kaybedilen kanı telafi etmesi için genellikle her ay i.v. 50-200 mg demire gereksinimi vardır. Diğer hastalarda eğer serum ferritini 100 ng/ml'nin altında veya demir doygunluğu %20'den düşükse ağızdan ilave demir verilir (örneğin günde 1-3 kez 325 mg demir sülfat).

Hastalarda infeksiyon veya diğer inflamatuvar hastalıklar, ayrıca diyaliz altındaki hastada alüminyum birikmesi varsa epoetin tedavisine yanıt azalabilir. Bunların da düzeltilmesi gerekir.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemide, epoetin dozu, hemoglobin konsantrasyonunun ayda en fazla 2 g/100 ml kadar artmasını sağlayacak bir şekilde ayarlanır; artış bu sınırı geçerse doz azaltılır veya bu sınırın altında kalmışsa artırılır. İlk 4 hafta, genellikle haftada 3 kez 50 ünite/kg i.v. epoetin alfa veya 40 ünite/kg i.v. epoetin beta ya da haftada bir 450 nanogram/kg darbepoetin alfa uygulanması tavsiye edilir. İntravenöz injeksiyon yavaş (2-5 dakikada) yapılır. Hemodiyaliz hastalarında i.v. ve diğer hastalarda i.v. veya ciltaltı (s.k.) injekte edilirler. Bu iki seçenekli durumda s.k. injeksiyon tercih edilir; çünkü aynı derecedeki etki için %33 daha az doz gerektirir. Ulaşılması **hedeflenen sabit hemoglobin düzeyi** 10-12 g/100 ml aralığıdır (çocuklarda 9.5-11 g/100 ml). Bu hedefe ulaşılınca başlangıçtaki doz yarıya düşürülür, sonra yanıta göre 1-2 haftada bir artırılır. Hedef aralığın üst sınırı aşılmışsa hemoglobin düzeyi bu sınırın altına düşene kadar tedavi kesilir ve düzeyin sınırın altına düşmesi beklenir. İdame dozu vücut ağırlığına göre değişir; epoetin alfa için 30 kg'ın üstündekilerde haftada 3 kez 30-100 ünite/kg'dır, 10 kg'ın altındakilerde genellikle haftada 3 kez 75-100 ünite/kg ve 10-30 kg arasındakilerde haftada 3 kez 60-150 ünite/kg uygulanır. Haftalık toplam maksimum dozu 720 ünite/kg'dır.

Epoetinlerle tedavi bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından yapılmalıdır. Çeşitli indikasyonlardaki dozlamları için ürün prospektüsüne uyulmalıdır. Yukarıda sadece kronik böbrek yetmezliği anemisindeki dozlama ve ana hatları ile değinilmiştir. Henüz diyalize gerek olmayan ve hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz yapılan hastalarda dozlam değişiklik gösterir.

Tedavi sırasında hematokritin (kandaki alyuvar konsantrasyonunun) hızlı ve aşırı artması, kanın akışkanlığını azaltarak ve kapiler damarlardan alyuvar geçişine karşı direnci artırarak hipertansiyon riski yaratır.

Hematokritin artma hızı ve hedef hemoglobin aralığı ile ilgili **sınırlamaların amacı,** hematokritin hızlı artmasının ve aşırı düzeye çıkmasının doza-bağımlı olarak yapacağı **hipertansiyonu önlemektir.** Ayrıca bu ilaçlar pahalı olduğundan ekonomik bir şekilde kullanılmaları ve israflarının önlenmesi büyük önem arzeder.

Tedavi sırasında **hematokrit'in %36'yı geçmemesi** tavsiye edilir. Hipertansiyon, antihipertansif ilaç tedavisine yanıt verir. Hipertansiyonu ilaçla kontrol altına alınmamış hastalarda kontrindikedirler. Epoetin tedavisi, yukarıda değinildiği gibi, demir gereksinimini artırır ve ilave demir verilmezse demir eksikliği anemisi gelişebilir. Tonik-klonik konvülsiyonlar ile birlikte hipertansif kriz, kan basıncı düzeyi düşük olan hastalarda bile hipertansif ensefalopati benzeri semptomlar, grip-benzeri bir durum ve diyaliz yapılan hastalardaki arteriyovenöz şantta tromboz meydana gelebilir. Nadiren hiperpotasemi olabilir, epoetine yanıtı birden ortadan kaldıran saf alyuvar aplazisi adlı immün nitelikli bir klinik durum gelişebilir ve bu durumda epoetin tedavisi kesilir.

Diğer hematopoietik faktörler: Kemik iliğinin eritroid seri dışında kalan serilerinin prekürsör hücrelerinin proliferasyon ve gelişmelerini düzenleyen faktörlerden granülosit koloni stimüle edici faktör (granulocyte colony stimulating factor, G–CSF) **(filgrastim)** ve granülosit–makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM–CSF) **(molgramostim)** DNA rekombinasyonu teknolojisiyle üretilmiş ve müstahzarları pazarlanmıştır. Bunlar immünostimülan olarak kullanılırlar (bkz. 37. Konu).

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

B_{12} (Siyanokobalamin) VİTAMİNİ

1. **Siyanokobalamin ve diğer vitaminer müstahzarları:**
   - Dodex Ampul (Deva): 1000 mcg B12 vitamini/ ml, 1 ml x 5 ampul/kutu.
   - Vitamin B12 Kapsül (Solgar): 500 mcg B12 vitamini, 50 kapsül/kutu.
   - Vitamin B12 Sublingual Tablet (Solgar): 1000 mcg B12 vitamini, 100 tablet/kutu.
   - Sublingual Vitamin B12 Tablet (Navita İlaç): 500 mcg B12 vitamini, 50 kapsül/kutu.

FOLİK ASİD

1. **Folik asid müstahzarları:**
   - Folbiol Tablet (İ. E.Ulagay): 5 mg folik asit, 50 tablet/kutu.
   - Folic Acid Tablet (Solgar): 400 mcg folik asit, 100 tablet/kutu.
   - Folic Acid Tablet (Solgar): 400 mcg folik asit, 100 tablet/kutu.
   - Folic Acid Tablet (Navita İlaç): 400 mcg folik asit, 100 tablet/kutu.
2. **Kalsiyum folinat müstahzarları:**
   - Antrex Tablet (Atafarm): 15 mg kalsiyum folinat, 100 tablet/kutu.
   - Kalciumfolinate Ebewe Enjektabl Solüsyon İçeren Ampul ve Flakon (Liba): 30 mg/3 ml ve 50 mg/5 ml'lik ampul (5 Ampul/kutu); , 100 mg/10 ml ve 200 mg/20 ml'lik Flakon (1 Flakon/kutu).
   - Leucoverin Teva Tablet (Med-İlaç): 15 mg kalsiyum folinat, 10 tablet/kutu.
   - Leucovorin-Teva Enjektabl Flakon İ.M./İ.V. (Med-İlaç): 50 mg kalsiyum folinat/5 ml, 5ml x 1 flakon/kutu; 100 mg kalsiyum folinat /10 ml, 10 ml x 1 flakon/kutu ve 300 mg kalsiyum folinat /30 ml x 1 flakon/kutu.

EPOETİN ve DARBEPOETİN

a) **Epoetin alfa içerenler:**
   - Eprex Epoetin Alfa Hazır Enjektör İ.V./S.C. (Gürel): 2000 İÜ epoetin alfa /0,5 ml, 0,5ml x 6 enjektör/kutu; 3000 İÜ epoetin alfa /0,3 ml, 0,3 ml x 6 enjektör/kutu; 4000 İÜ epoetin alfa /0,4 ml, 0, 4 ml x 6 enjektör/kutu.

b) **Epoetin beta içerenler:**
   - Neorecormon Hazır Enjektör İ.V./S.C. (Roche): 2000 İÜ epoetin beta /0,3 ml, 0,3 ml x 6 enjektör/kutu; 3000 İÜ epoetin beta /0,3 ml, 0,3 ml x 6 enjektör/kutu; 5000 İÜ epoetin beta /0,3 ml, 0,3 ml x 6 enjektör/kutu ve 10.000 İÜ epoetin beta /0,6 ml, 0,6 ml x 6 enjektör/kutu.

c) **Darbepoetin alfa içerenler**
   - Aranesp Hazır Enjektör İ.V./S.C. (Amgen):10 mcg darbepoetin alfa /0,4 ml, 0.4ml x 4 enjektör/kutu; 20 mcg darbepoetin alfa /0,5 ml, 0.5ml x 4 enjektör/kutu; 30 mcg darbepoetin alfa / 0,3 ml, 0.3ml x 4 enjektör/kutu; 40 mcg darbepoetin alfa /0,4 ml, 0,4 ml x 4 enjektör/kutu; 50 mcg darbepoetin alfa / 0,5 ml, 0,5 ml x 4 enjektör/kutu; 60 meg darbepoetin alfa /0,3 ml, 0.3ml x 4 enjektör/kutu; 80 mcg darbepoetin alfa/0,4 ml, 0.4ml x 4 enjektör/kutu ve100 mcg darbepoetin alfa /0,5 ml, 0.5ml x 4 enjektör/kutu.

ANABOLİK STEROİDLER

a) **Oksimetolon müstahzarları**
   - Anapolon Tablet (Abdi İbrahim): 50 mg oksimetolon, 20 tablet/kutu.

* Üretici firma kronik böbrek yetmezliği anemisinde ciltaltına injeksiyonunu tavsiye etmez; sadece i.v. injeksiyonla kullanılır. Epoetin beta ve darbepoetin alfa iki yolla da uygulanabilir.

XIII. BÖLÜM

SİNDİRİM SİSTEMİ İLAÇLARI

95.KONU PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR, 1409
I. ASİD SALGILANMASINI AZALTAN İLAÇLAR, 1413
II. ANTASİD İLAÇLAR, 1416
III. DİĞER İLAÇLAR, 1418
96.KONU LAKSATİF VE PURGATİF İLAÇLAR, 1423
97.KONU ANTİDİYAREİK İLAÇLAR, 1436
ANTİDİYAREİK İLAÇLARIN KULLANILIŞI, 1439
ORAL REHİDRATASYON TUZLARI, 1439
98.KONU EMETİK, ANTİEMETİK VE PROKİNETİK İLAÇLAR, 1442
I. EMETİK İLAÇLAR, 1444
II. ANTİEMETİK VE PROKİNETİK İLAÇLAR, 1445
99.KONU SİNDİRİM SİSTEMİNİ ETKİLEYEN DİĞER İLAÇLAR, 1455

95. Konu
PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Osman Özdemir, Gökçe Topal, F. İlkay Alp Yıldırım ve S. Oğuz Kayaalp

Peptik Ülser ve Tedavisi için Kullanılan İlaçlar Hakkında Genel Bilgi • Peptik Ülser tedavisinde kullanılan ilaçların sınıflandırılması • I. Asid Salgılanmasını Azaltan İlaçlar • 1. Histamin H2-Reseptör Blokörleri • 2. Proton Pompası İnhibitörleri • Omeprazol • Lansoprazol • Pantoprazol • 3. Antimuskarinik İlaçlar • 4. Somatostatin • II. Antasid İlaçlar • 1. Aluminyum Bileşikleri • 2. Magnezyum Bileşikleri • 3. Kalsiyum Bileşikleri • 4. Sodyum Bikarbonat • Antasidlerin Kullanılışı • Yan Tesirleri • III. Diğer İlaçlar • 1. Sukralfat • 2. Kolloidal Bizmut Bileşikleri • 3. Mizoprostol • 4. Helicobacter pylori'yi Eradike Eden Antibakteriyel İlaçlar • 4. Sodyum Karbenoksolon • Müstahzar Örnekleri •

Peptik ülser ve tedavisi için kullanılan ilaçlar hakkında genel bilgi

Midenin ekzokrin fonksiyonu hakkında genel bilgi: Mide mukozasında epitel tabakasının eldiven parmağı şeklinde mukoza içine sokulmasıyla oluşan milyonlarca tubuler bezin çeperinde bulunan hücreler, farklı histolojik ve fizyolojik özellikler gösterirler: (i) Bezin boyun kısmında yerleşmiş olan hücreler **mukus** salgılarlar. (ii) Midenin **fundus bölgesindeki** bezlerde, daha derinde bulunan **parietal (oksintik) hücreler** H^+ ve Cl^- (hidroklorik asid) salgılarlar; B_{12} vitamini absorpsiyonu için gerekli intrinsik faktör de bu hücrelerden salgılanır. (iii) Paryetal hücrelerin arasına serpilmiş olan **esas hücreler** pepsinojen salgılarlar; pepsinojen mide lumenindeki asid ortamda pepsine dönüşerek aktive edilir.

Paryetal hücrelerde H^+; **karbonik anhidraz** tarafından su ve CO_2'nin birleştirilmesi suretiyle, böbrek tubuluslarında olduğu gibi (bkz. 48. Konu) üretilir. H^+ (proton) paryetal hücrenin **apikal** (luminal) yüzünde yerleşmiş bir aktif transport mekanizması ile hücreden lumene atılır ve karşılığında lumenden K^+ alınır; **proton pompası** denilen bu mekanizmanın esasını **H^+, K^+'a-bağımlı ATPaz** oluşturur. Paryetal hücre Cl^- iyonunu, **bazolateral** membran içinden geçirmek suretiyle çevresindeki interstisyel sıvıdan alır ve karşılığında HCO_3^- iyonunu interstisyel sıvıya ve oradan kapiler dolaşıma verir. Bu nedenle gastrik venlerden dönen kanın pH'si, biraz yüksektir ve yemek sırasında olduğu gibi asid oluşumunun (karbonik anhidraz reaksiyonunun) hızlandığı sırada, dönen kanın pH'si daha da yükselir; hatta vücutta yemek-sonrası (postprandial) geçici bir sistemik alkaloz olabilir. Paryetal hücre içinden Cl^- de aktif transport suretiyle lumene atılır.

Mide asid salgısının düzenlenmesi; sefalik, gastrik ve intestinal kaynaklı **sinirsel ve hormonal uyarılarla** sağlanır. **Sefalik uyarılar** yiyeceğin düşünülmesi, görülmesi, ağza alınması vb. durumlarda ortaya çıkarlar. Ruhsal durumdaki değişiklikler de mide asid salgısını azaltıp çoğaltabilirler. Bu uyarılar vagus içinde mideye taşınırlar. **Gastrik uyarılar,** besinin mideye girmesiyle ortaya çıkarlar ve mide mukozasında, lokal refleksler aracılığı ile, asid ve gastrin salgısının ve mide motilitesinin aktive edilmesine neden olurlar. Mideye giren besin içindeki proteinin ve ondan oluşan peptidlerin asidi kısmen nötralize etmesi, mekanik uyarıyla başlatılan lokal reflekslerin yaptığı asid ve gastrin salgılanmasını daha da artırır.

Midenin boşalması sonucu mide içeriğinin (kimus'un) duodenuma gelmesi, orada gerilmeye, pH'nin düşmesine ve osmolalitenin artmasına neden olur. Bu değişiklikler ince barsağa yönelik **intestinal uyarıları** başlatırlar.

Mide asid salgısını, paryetal hücreden çıktığı şekilde elde edip incelemek zordur. Yapılan incelemeler salgının litrede 150 mmol'a kadar varabilen bir miktarda H^+ ve Cl^- içerdiğini göstermiştir; buna göre mide asid salgısının H^+ konsantrasyonu diğer vücut sıvılarındakinin yaklaşık 3.000.000 katı, Cl^- konsantrasyonu ise onlarınkine yaklaşık olarak eşittir. Günde mideden ortalama 2500 ml asidli sıvı salgılanır. Asid salgılama hızı bazal durumda 3 mmol/saat olduğu halde, maksimal stimülasyon halinde 20–40 mmol/saat'e çıkar; bu son değer 100 mmol/L'lik mide asidinin 200–400 ml/saat hızında salgılanması demektir.

Mide asid salgısının başlıca **fonksiyonları** şunlardır: (i) Besin içindeki proteinlerin parsiyel sindirimini yapan pepsin'in aktive edilmesi, (ii) Asid kimusun duodenuma girmesiyle salıverilen barsak hormonları aracılığı ile pankreas dış salgısının ve safra akışını artırılması, (iii) Bakteri ve diğer mikroorganizmaların öldürülmesi sonucu midede ve ince barsağın yukarı kısmında kolonizasyonun önlenmesi.

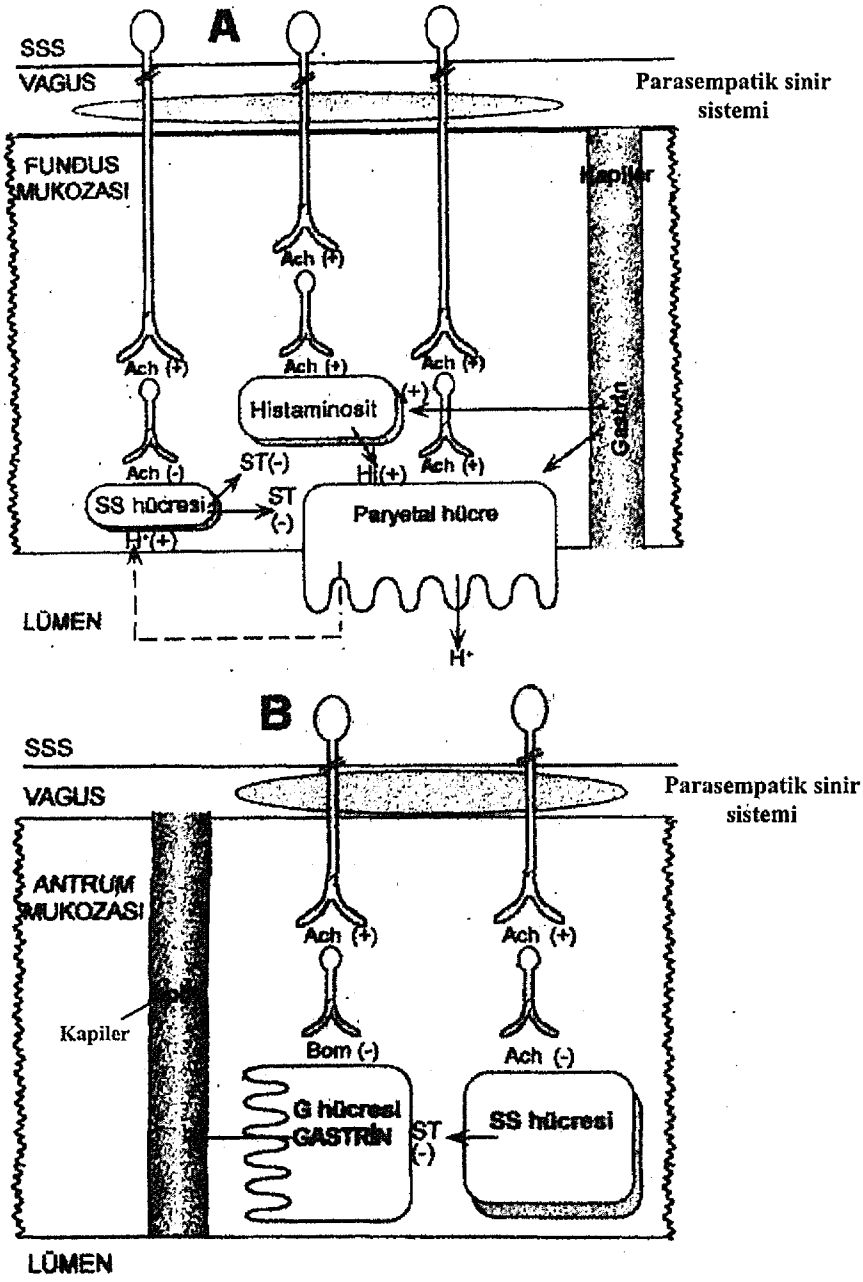
Mide asid salgısının nörohümoral kontrolu: Midenin asid salgılayan paryetal hücrelerinin fonksiyonu nöral, hormonal ve parakrin faktörler tarafından düzenlenir: **(i) Nöral faktörler:** Mide çeperinde otonom sinir sisteminin üçüncü bölümü sayılan enterik sinir sistemine (bkz. 74. Konu) ait intrinsik nöronlar bulunur. Mide ve barsaktaki enterik sinir sistemine ait nöronların sayısının omurilikteki nöron sayısına eşit olduğu kestirilmiştir. Söz konusu intrinsik nöronların yaptığı **mukozal pleksus** (Meissner pleksusu), gastrointestinal salgılamayı ve absorpsiyonu düzenler. Diğer pleksus olan **myenterik pleksus** (Auerbach pleksusu) düz kasları innerve eder ve motor fonksiyonları düzenler. Mukozal pleksustaki nöronların büyük kısmı parasempatik ikinci sıra (kolinerjik) nöronlardır; ayrıca bombezinerjik ve diğer peptiderjik nöronlar da bulunur. Adı geçen sinirlerin ucundan salıverilen asetilkolin, paryetal hücreleri direkt olarak M_3 reseptörler aracılığı ile stimüle etmenin yanı sıra gastrin ve histamin gibi non-nöral faktör salgılayan hücreleri de stimüle eder; fakat parakrin nitelikteki somatostatin salgılayan hücreleri inhibe eder. Bu maddeler aracılığı ile paryetal

hücreleri dolaylı olarak da etkiler. **(ii) Hormonal faktörler:** Bu faktörler mide-barsak çeperinden salgılanan barsak hormonlarıdır. Asid salgılanmasının stimülasyonuna yol açan en önemli hormon **gastrin**'dir. Midenin antrum kısmının mukozasında yerleşmiş olan G hücrelerinden dolaşıma salgılanır. Besin yenilmesi sonucu midenin orta derecede veya daha fazla gerilmesi ve ayrıca beyin veya diğer mide-dışı yerlerde oluşan uyarılar, gastrin salgısını parasempatik sinir sistemi aracılığı ile artırır. Besinin kısmen sindirilmesi sonucu açığa çıkan amino asidler de (özellikle fenilalanin ve triptofan) gastrin salgısını stimüle ederler. Gastrin, asid salgısını doğrudan ve ayrıca, aşağıda açıklandığı gibi histaminositler üzerinden dolaylı olarak stimüle eder. Gastrin etkisine paryetal hücre ve histaminosit membranı üzerindeki CCK_2 reseptörler aracılık eder; bunlar **kolesistokinin (CCK)** ve gastrin ile aktive edilen ortak reseptörlerdir. Aşağıda belirtildiği gibi, G hücrelerinin çevresindeki parakrin hücrelerin salgıladığı histamin ve somatostatin de gastrin salgısının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Mide asid salgısı üzerinde inhibitör etki yapan barsak hormonları da vardır. Bunlardan **fizyolojik önemi olan üç tanesi,** midenin boşalması (duodenumun asidleşmesi) üzerine barsağın yukarı kısmından salgılanan **sekretin,** barsak içinde yağ içeriğinin artması üzerine salgılanan somatostatin ile nörotensin'dir. **(iii) Parakrin faktörler:** Midenin paryetal hücrelerinin ve gastrin salgılayan G hücrelerinin yakın çevresinde histaminositler ve somatostatin salgılayan SS hücreleri bulunur. Histaminositler, **enterokromafin–benzeri hücrelerdir**; bazı kaynaklarda mast hücresi olarak nitelendirilirler; kolinerjik uçlardan salıverilen asetilkolin ve G hücrelerinden salıverilen **gastrin** bu hücrelerden **histamin** salıverilmesini artırır. Salıverilen histamin de paryetal hücreleri H_2 reseptörler aracılığı ile stimüle eder. SS hücreleri parasempatik innervasyona sahiptirler; parasempatik stimülasyonun bu hücreler üzerindeki egemen etkisi somatostatin salgısının inhibisyonudur. Bu durum, somatostatin'in asid salgısını inhibe etmesi nedeniyle sonuçta asid salgısının stimülasyonuna neden olur (disinhibisyonla stimülasyon). Mukozal pleksustaki **bombezinerjik nöronlar** ise somatostatin salgısını artırırlar. SS hücrelerinin önemli bir fonksiyonu yanı başlarındaki gastrin salgılayan hücreleri ve paryetal hücreleri inhibe etmeleridir. Paryetal hücrelerin salgıladığı H^+ ise SS hücrelerini stimüle ederek asid salgılama üzerinde negatif feedback inhibisyon yapar (Şekil 95.1).

Midenin asid salgılaması üzerinde etkili yukarıda sayılan faktörler, paryetal hücreler üzerindeki reseptörleri aktive ettikten sonra bu hücreler içindeki etkilerini çeşitli transmembranal sinyal transdükleme sistemleri aracılığı ile yaparlar. Gastrin ve asetilkolin **fosfoinozitid hidrolizini** artırırlar ve bunun sonucu oluşan inozitol trifosfat (İP3) ve diasilgliserol aracılığı ile asid salgısını stimüle ederler. Histamin ise aynı olayı **adenilil siklazı** aktive ederek sAMP aracılığı ile yapar. Somatostatin Gi proteini aracılığı ile adenilil siklazı inhibe ederek asid salgısını inhibe eder. **Farklı postreseptör mekanizmalar** ile etki yaptıkları için histamin ve gastrin veya histamin ve asetilkolin birbirlerinin asid salgılatıcı etkilerini potansiyalize ederler.

Peptik ülser: Peptik ülser, mide ve duodenum ülseri için kullanılan **ortak addır.** İki önemli özelliği asid ve pepsin ile temas eden yerlerde olması ve en az muscularis mukoza'ya kadar işlemiş olmasıdır. **Oluşan ülserlerin çapları ise yaklaşık olarak 5 mm'den büyüktür.** Mide anastomozu yapılmış hastalarda, anastomozun ilerisindeki barsak segmentinde de oluşur. Muscularis mukoza'ya kadar inmeyen yüzeyel doku kaybı **erozyon** olarak adlandırılır. Toplumda erişkin insanlarda peptik ülserin görülme sıklığı % 10 dolayındadır. Genel olarak ülserin türüne, cinsiyete, yaşa ve coğrafi koşullara bağlı olarak görülme sıklığı çeşitlilik gösterebilmektedir. Örneğin erkeklerde kadınlara kıyasla çok az oranda da olsa daha fazladır (1,3:1). Ancak son yıllarda genç erkeklerde görülen azalma ve aksine orta yaşlı kadınlarda olan artış sonucunda cinsiyetler arasında gözlenen bu fark gittikçe azalmaktadır. Ayrıca ırk, meslek, genetik özellikler ve sosyal faktörler gibi etkenlerin de peptik ülser patolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Mide ve duodenum ülserleri her ne kadar peptik ülser diye aynı ad altında toplanırlarsa da bu iki tür ülser, gerçekte patojenez, klinik seyir ve tedaviye yanıt verme bakımından birbirinden oldukça farklıdırlar. Duodenum ülseri, çoğunlukla (% 95) duodenumun ilk birkaç cm'lik kısmında (duodenum bulbusunda), mide ülseri ise en çok mide antrumunda (% 60) görülmektedir. Toplumda duodenum ülserine mideninkine oranla 5 kat daha fazla rastlanmaktadır. Ayrıca duodenum ülseri çoğunlukla 30–50 yaşlarında, mide ülseri ise 55-70 arasında görülmektedir. **Ortak yönleri,** spontan olarak nedbeleşebilmeleri, görece sık nüksetmeleri (ilaçla tedaviden sonra bile) ve her zaman ağrı ve diğer belirtileri göstermemeleridir. Bu üç özelliğin **tedavi bakımından önemi** şu noktalarla ilgilidir. (i) Çeşitli klinik incelemelerde görüldüğü gibi ilaç yerine plasebo kullanılması, birkaç haftada olguların yaklaşık % 50'sinde semptomların geçmesine ve/veya nedbeleşmeye neden olabilir. İyi bir ilaç bu oranı plaseboya göre istatistiksel bakımından anlamlı bir derecede yükseltmelidir. (ii) İlaçla tedavinin amacı birinci planda ülserin nedbeleşmesini sağlamak olmalıdır. Semptomların düzeltilmesi mutlaka nedbeleşme olduğu anlamına gelmez ve bazen de nedbeleşme olduğu halde hastanın semptomları devam edebilir. Nedbeleşme olduğu, ancak, radyolojik inceleme ve endoskopik incelemelerle ortaya konulabilir. (iii) Hastalığın **nüks etmesi** nedeniyle, **genellikle 4–6 hafta kadar süren yoğun başlangıç tedavisinden** sonra **idame tedavisi** yapılması uygun olur ve nüks olasılığını azaltır. (iv) Peptik ülserin aşırı asid veya pepsin salgılanması ile her zaman bir ilişkisi olmadığı halde, ilaçla, asid salgılanmasının azaltılması veya asidin nötralizasyonu nedbeleşmeye yardım eder ve semptomları azaltır.

Peptik ülserin en sık görülen nedenleri şunlardır: (i) Midede Helicobacter pylori (H. pylori) infeksiyonu, (ii) Non–steroidal antiinflamatuvar analjeziklerin kullanılması ve (iii) Zollinger–Ellison sendromu ve benzerleri gibi aşırı gastrik asid salgılanmasının eşlik ettiği durumlar. Olguların az bir kısmında, kronik hastalıklar sırasında veya akut olarak ağır strese maruz kalınan durumlarda (travma, ağır infeksiyon ve cerrahi girişim gibi) stres ülse-



Şekil 95.1. Midenin **fundus (A)** ve **antrum (B)** bölgelerinde yerleşmiş bulunan ve fundustaki bezlerin paryetal hücrelerinde asid salgılanmasını etkileyen çeşitli nörohumoral mekanizmalar ve birbirleri ile ilişkileri. Ach: Asetilkolin; Bom. bombezin, His: histamin; ST: somatostatin. (+) işareti yanındaki endojen etkin maddenin stimülasyon yaptığını, (–) işareti ise inhibisyon yaptığını gösterir.

ri şeklinde ortaya çıkabilir. **Sigara, alkol kullanımı, glukokortikoid ilaç tedavisi, radyasyon, kemoterapi ve vasküler yetmezlik gibi faktörler de peptik ülser gelişimine neden olabilirler.** Aynı nedenlerle mide mukozasının zedeleyici etkenlere karşı rezistansının azaltılması mide ülserinin patojenezinde de önemli rol oynar. Yukarıda yazılı üç ana nedenden ilki olan **H. pylori infeksiyonu** özellikle duodenum ülserinin en sık görülen nedenidir ve peptik ülser olgularının ekserisinde bulunur. Bu bakteri, kamçılı (flagellat), spiral şeklinde, gram–negatif bir basildir; mide mukoza **dokusu içine** yerleşir. Endoskopik mukoza biyopsisi ile veya bu bakteri midede üreyi hızlı bir şekilde CO_2 ve amonyaka çevirdiğinden ağızdan ^{14}C ya da ^{13}C ile işaretli üre verilerek yapılan nefes testi ile tanı konur. Ayrıca antikor saptama ve serolojik testler de kullanılmaktadır. Zollinger–Ellison sendromu veya non–steroidal antiinflamatuvar analjezik ilaç kullanma gibi spesifik bir nedenin söz konusu olmadığı duodenum ülseri olgularının % 90'ından fazlasında **mide antrumunda** epitel içinde H. pylori'nin yerleştiği bulunmuştur. Mide ülseri olanlarda oran % 70 kadardır. Dünya nüfusunun yaklaşık %50'sinde midede H. pylori kolonilerinin varlığı tahmin edilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde H. pylori görülme sıklığı daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerde ise yaşa bağlı olarak arttığı görülmüştür. Türkiye'de H. pylori görülme sıklığı asemptomatik nüfusta yaklaşık %70 kadardır (Abasiyanik ve diğ., 2004). Ayrıca çocuklarda da H. pylori görülme sıklığı artmaktadır. Türkiye'de yürütülen bir çalışmada, asemptomatik çocukların %30'nda H. pylori'ye rastlandığı bildirilmiştir. (Yücel ve diğ., 2009). H. pylori eradikasyonundaki başarılı tedavilere paralel olarak görülme sıklığının değiştiği ve H. pylori'nin bulunmadığı

peptik ülser oranlarının arttığı görülmektedir. Ancak bazı ülkelerde genel nüfus örneklerindeki bireylerin yaklaşık % 50'sinde midede H. pylori'ye rastlanması, fakat peptik ülser oranının bu kadar yüksek olmaması, bu bakterinin ülserin ana nedeni değil, ona zemin hazırlayan, "gerekli, fakat yetişmez" nitelikte bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Midenin Helicobacter infeksiyonu kronik gastrite de neden olur ve zamanla mide kanseri oluşması ve mukoza ile ilişkili lenfoid tümör (MALT, mucosa– associated lymphoid tumor) gelişmesi riskini artırır.

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ, yani aspirin ve benzerleri ile, fakat parasetamolla değil) ilişkili peptik ülser bu ilaçları uzun süre veya yaşam boyu kullanan hastalarda antiinflamatuvar tedavinin ciddi bir komplikasyonudur. Mide ve barsak kanaması, delinmesi (perforasyon) ve ölüme neden olabilir. Bazı NSAİİ'lerin görece daha güçlü ülserojenik etkileri vardır (bkz. 66. Konu). Kronik NSAİİ alan hastalarda bu süre içinde %10-20'sinde mide ülseri ve %2-5'inde duodenum ülseri ortaya çıktığı bildirilmiştir (McQuaid, 2005).: Kronik NSAİİ kullananlarda mide ülseri riski, duodenum ülseri riskine göre daha yüksektir. NSAİİ kullananlarda mide ve barsak kanaması ve perforasyonu gibi ciddi komplikasyonların meydana gelme olasılığı kullanmayanlara kıyasla en az 3 kat daha fazladır. Peptik ülser riski, kullanılan NSAİİ dozu ile orantılı olarak artmakla birlikte antitrombositik olarak kullanılan düşük doz aspirinin bile peptik ülser oluşturma riski bulunmaktadır. Peptik ülser oluşumu açısından H.pylori infeksiyonu ve NSAİİ kullanımı birbirinden bağımsız ve aynı zamanda sinerjistik risk faktörleridir. Uzun süreli NSAİİ kullanması gereken ve aynı zamanda geçmisinde peptik ülser hikayesi olan hastalara H.pylori testi yapılması ve gerekli eradikasyon tedavisi uygulanması tavsiye edilir. Öte yandan, COX-2'ye özgü inhibitör ilaçların peptik ülser oluşturma riskleri daha azdır. Bir Cochorane Kolloborasyon Sistemik Derlemesinde COX-2 inhibitörlerinin selektif olmayan NSAİİ'lere göre anlamlı olarak daha az gastroduodenal ülseri (relatif risk 0.26; %95 güvenlik aralığı, 0.23-0.30) ve ciddi ülser komplikasyonlarını (relatif risk 0.39; %95 güvenlik aralığı, 0.31-0.50) daha az oluşturdukları bildirilmiştir (Rostom ve diğ., 2007). Ancak, bazı çalışmalarda COX-2 inhibitörlerinin eş zamanlı olarak düşük doz aspirin ile birlikte kullanılması durumunda bu olumlu etkilerinin ortadan kalktığı bildirilmiştir (Lanas, 2010). Etodolak ve meloksikam gibi COX-2'ye görece selektif ilaçlar ve nabumeton ile de insidens düşük olmaktadır. Ancak tüm NSAİİ'lerde olmasına rağmen özellikle de COX-2 inhibitörlerinin daha belirgin kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı kullanımları kısıtlanmıştır. Bu nedenle, son yıllarda COX-2'lere alternatif olarak NSAİİ'lerin mizoprostol ve en çok da proton pompası inhibitörleriyle birlikte kullanılması gündeme gelmiştir. NSAİİ ilişkili ülserlerin tedavi ve profilaksisinde, proton pompası inhibitörleri en etkili ilaçlardır. H2-reseptör blokörleri mizoprostol, sükralfat ve antasid ilaçlar da kullanılabilir.

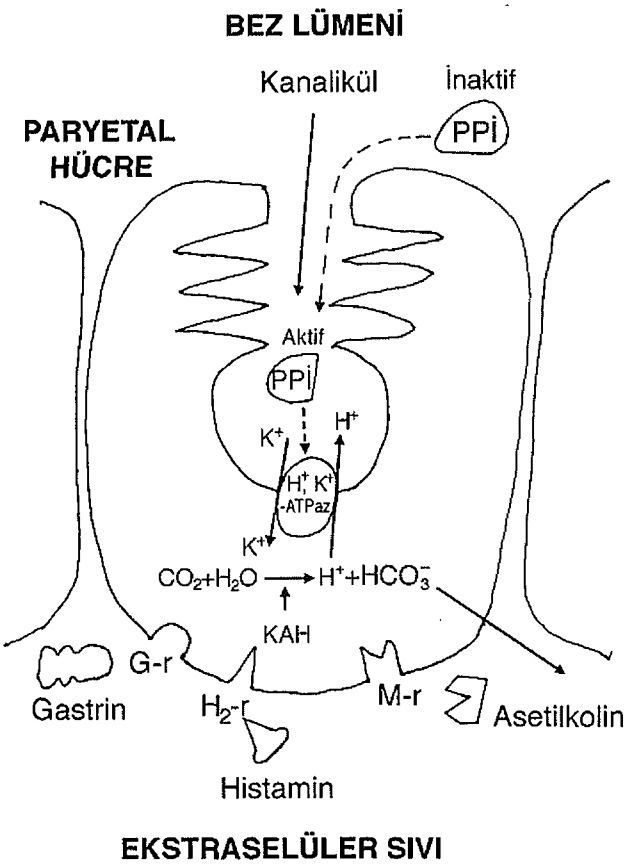
Gastrointestinal kanalın peptik ülser oluşan bölgesindeki mukozanın **zedeleyici (ülser–yapıcı) etkenlere karşı direnci** ile zedeleyici etkenler arasında normal durumda varolan dengenin bozulması peptik ülser oluşumuna neden olur. Mukozanın direnci, zedeleyici etkenlerin durumuna göre adaptif değişmeler gösterir; böylece mukozanın bütünlüğü (integritesi) korunur, zedelenme olsa bile onarılır. **Zedeleyici doğal etkenlerin başlıcaları** hidroklorik asid, pepsin ve peptik etkinlik, duodenumdan geri peristaltizm (refluks) sonucu mideye safra girmesi ve stazis (mide boşalmasının yavaşlaması veya durması)'dır. Asid, mukozayı yüzeyden zedeleyebileceği gibi, bazı durumlarda **H^+'in geri–difüzyonu (back–diffusion)** sonucu doku içine girerek de etkileyebilir. Çeşitli ilaçlar, başta mukozanın prostaglandin sentezini azaltan aspirin–benzeri analjezik ilaçlar (non–steroidal antiinflamatuvar ilaçlar) ve glukokortikoidler olmak üzere mukozayı zedeleyebilirler; kahve, çay ve kolalı içecekler içinde alınan kafein de asid salgısını stimüle ederek zedeleme yapabilir. Sigara tiryakilerinde olduğu gibi devamlı nikotine maruz kalma gastroduodenal mukozada zedeleyici doğal faktörlerin etkinliğini artırır; bunda nikotinin asid salgısı üzerindeki potansiyel artırıcı etkisinden ziyade, mukozada prostaglandin sentezini azaltmasının ve dokuda, güçlü bir vazokonstriktör olan tromboksan'ın sentezini artırmasının rolü olabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür.

Mukozanın direncinin sadece epitel hücreleri aracılığı ile değil, mukozanın yüzeyindeki çeşitli tabakaların ve mukoza kan dolaşımının katkısı ile de sağlandığına inanılmaktadır. **Mukoza direncini oluşturan başlıca faktörler şunlardır:** (i) Mukoza üzerine yapışmış olan ve çalkalanmadan etkilenmeyen **mukus tabakası,** hem koruyucu bir tabaka oluşturur ve hem de kendi içinde hapsedilen HCO–3 iyonları ve kendini oluşturan glikoprotein moleküllerinin elektronegatif radikalleri aracılığı ile H^+'yi nötralize eder; lumende pH 1–2 dolayında olduğu halde, mukus tabakası içinde 7 dolayındadır. (ii) Gastroduodenal epitel hücrelerinin salgıladığı HCO–3, mukus tabakasının üzerinde de bir nötralize edici tabaka oluşturur. (iii) Mide mukozasında oluşan **prostaglandinler;** asid salgısı üzerindeki frenleyici etkileri yanında, bu etkiden bağımsız "sitoprotektif" etkinlik gösterirler (bkz. 89. Konu). (iv) Kısmen prostaglandinlerin sitoprotektif etkinliğine bağlı olarak mukusun devamlı yenilenmesi ile mukoza üzerinde elektronegatif bir **permeabilite bariyeri** oluşur. Bu bariyer H^+'nin gastrik ve duodenal mukozaya geri–difüzyonunu önler. Bu bariyerin kırılması ve doku içine H^+ ve pepsin sızması, orada ülserojenik etki yapar. (v) **Mukoza kan akımının** yeterli olması mukozanın zedelenmesini önler; mukoza kan akımının azalması ise ülserojenik etkinliği artırır. (vi) Mukoza yüzey epitel hücrelerinin ve tübüler bez hücrelerinin **rejenerasyon yeteneğinin** yeterli olması epiteldeki zedelenmenin kısa zamanda onarılmasını sağlar.

Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçların sınıflandırılması: Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıdaki gruplara ayrılırlar: **(i) Asid salgılanmasını azaltan ilaçlar:** Bunlar histamin H_2–reseptör blokörleri (ranitidin ve benzerleri), parasempatolitik ilaçlar (antikolinerjik ilaçlar) ve paryetal hücre membranındaki proton pompasını inhibe eden ilaçlardır. İlk iki alt–gruptaki ilaçlara sıra-

sıyla 86. ve 72. konularda değinilmiştir. Bunlardan histamin H_2–reseptör blokörleri, parasempatolitik ilaçlara göre daha etkin bir şekilde asid salgısını azaltırlar. Proton pompası inhibitörü imidazol türevi ilaçlar asid salgılanmasını en güçlü şekilde bloke ederler hatta aklorhidri yapabilirler. Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol ve dekslansoprazol klinik olarak halen kullanılan proton pompası inhibitörleridir. **(ii) Antasid ilaçlar:** Salgılanmış asidi, kimyasal reaksiyona girerek nötralize eden bazik metal bileşiklerdir. (iii) Mukozada ve özellikle ülserli alanda **koruyucu bir tabaka oluşturan ilaçlar:** Bunlar sukralfat ve kolloidal bizmut bileşiklerdir. **(iv) Sitoprotektif ilaçlar:** Bunlar ağızdan etkili olabilen metillenmiş prostaglandin E serisi maddeler ve dayanıklı prostasiklin analoglarıdır. Özel durumlarda mide ve ince barsağı aspirin ve benzeri NSAİİ'lerin ülserojenik etkisine karşı korumak için kullanılırlar. **(v) H. pylori'yi eradike eden antibakteriyel ilaçlar:** Bunlar arasında başta klaritromisin olmak üzere metronidazol, tetrasiklin ve amoksisilin bulunur.

Aşağıda halen peptik ülser tedavisinde kullanılan ve diğer bölümlerde değinilmeyen ilaçlara ayrıntılı olarak değinilmiştir.



Şekil 95.2. Paryetal bez hücresinin şematik yapısı, proton oluşumu, proton pompası (H^+, K^+- ATPaz) ve proton pompası inhibitörü ilaçla (PPİ ile) etkileşmesi. r: reseptör; KAH: karbonik anhidraz.

I. ASİD SALGILANMASINI AZALTAN İLAÇLAR

Midenin asid salgısını azaltan ilaçlar (antisekretuvar ilaçlar); omeprazol ve benzeri benzoimidazol türevleri, histamin H_2–reseptör blokörleri ve antimuskarinik (antikolinerjik) ilaçlardır. Bunlardan en etkili olanı (efikasitesi en yüksek olanı) omeprazol ve benzeri proton pompası inhibitörleridir. 24 saat asid sekresyonunu standart dozlarında, proton pompası inhibitörleri %90'dan fazla, histamin H_2-reseptör blokörleri ise %50-80 arasında inhibe etmektedirler.

1. HİSTAMİN H_2–RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Halen kullanılmakta olan ranitidin, famotidin, nizatidin ve simetidin'in farmakolojisine ve bunların peptik ülser ve diğer durumların tedavisinde kullanılışına 86. Konuda değinilmiştir. Bu ilaçlarla önce, **4–6 hafta süren başlangıç (hücum) tedavisi** uygulanır; sonra her gün daha düşük dozda ilaç verilerek idame tedavisine geçirilir. Histamin H_2-reseptör blokörlerinin uzun süreli kullanımlarına karşı farmakolojik tolerans gelişmektedir ve etkinlikleri azalmaktadır. Bu durumun özellikle de gastroözofageal refluks hastalarında meydana geldiği düşünülmektedir (Furuta ve diğ., 2006). Asid salgılanmasını en güçlü şekilde inhibe eden proton pompası inhibitörlerinin tedaviye girmesiyle birlikte H_2-reseptör blokörlerinin kullanımı azalmıştır.

2. PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ (PPİ'ler)

Mide asid salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzoimidazol türevi ilaçlardır. Paryetal hücrelerin apikal membranında ve hücre içine sokulmuş durumdaki sekretuvar kanalikülleri kaplayan tübülovezikküllerde yerleşmiş olan K^+, H^+ –ATPaz enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederler. Proton pompası adı da verilen bu enzim, hücre içinde karbonik anhidraz reaksiyonu sonucu meydana gelen H^+'yi mide lumenine pompalar. Omeprazol ve diğer benzoimidazol türevi ilaçlar zayıf baz niteliğinde maddelerdir. Paryetal hücre sekretuvar kanaliküllerinin düşük pH'li ortamında, iyon tuzağı mekanizmasıyla (bkz. 4. Konu) konsantre olurlar. Proton pompası inhibitörlerinin tümü ön-ilaç olup; paryetal hücrelerin ileri derecede asidik ortamında aktif şekillerine dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak geri-dönüşsüz (irreversibl) inhibisyon yaparlar. Asid salgılanmasının yeniden başlaması ancak yeni pompa molekülü sentezi ile mümkün olur. Bu nedenle proton pompası inhibitörlerinin yarılanma ömürleri kısa (0,5-2 saat) olmasına karşın etki süreleri uzundur (24-72 saat) Bu uzun etki günde tek doz alınımlarına olanak sağlamaktadır. Normal koşullarda paryetal hücrelerdeki proton pompalarının tümü aktif olmadığı için maksimum asid sekresyonu inhibisyonu için proton pompası inhibitörlerinin tekrarlanan dozlarda uygulanması gerekmektedir. Yaklaşık 2 -5 gün süreyle günde tek doz proton pompası inhibitörü uygulanması sonucunda ancak %70 oranında proton pompası inhibisyonu sağlandığı ve kararlı duruma ulaşıldığı bildirilmiştir.

Gerek bazal ve gerekse stimüle edilmiş asid salgısını (stimulus türü ne olursa olsun) doza bağımlı olarak tam veya tama yakın derecede inhibe ederler. Gastrin salgılanması üzerinde hidrojen iyonunun yaptığı feedback inhibisyonu kaldırdıkları için, mideden kana gastrin salgılanmasını sekonder olarak artırırlar; plazma gastrin düzeyini yükseltirler. Tek bir dozlarının gastrin düzeyinde yaptığı yükselme 7 güne kadar devam edebilir. Pepsin salgılanmasını değiştirmezler.

Bu grupta halen tıbbi kullanıma girmiş 6 ilaç vardır. Bunlar **omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprozol, esomeprazol** ve **dekslansoprazol**dür. Yapısal, farmakodinamik ve farmakokinetik etki profilleri bakımından birbirlerine benzerler. Esas olarak oral yoldan kullanılan omeprazol, pantoprazol, lansoprazolun ve esomeprazolun i.v. injeksiyonla verilen parenteral preparatları da mevcuttur.

Başlıca kullanılış yerleri: (i) Mide ve duodenumda Helicobacter pylori infeksiyonu ile birlikte olan veya olmayan selim mide ve duodenum ülserinin tedavisi, (ii) Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla ilişkili mide ve duodenum ülserlerinin önlenmesi ve tedavisi, (iii) Gastroözofageal refluks hastalığının (GÖRH) tedavisi ve (iv) Zollinger–Ellison sendromunun tedavisidir. Mide ve duodenum ülseri tedavisinde genellikle 4–6 (bazen 8) hafta, H. pylori'nin eşlik ettiği olgularda üçlü tedavi rejimleri içinde (bkz. s.1375) 1 veya 2 hafta ve GÖRH tedavisinde 4–8 hafta süreyle kullanılırlar. Aşırı asid salgılanması ile ilişkili dispepsilerde de kullanılabilirler.

Bu endikasyonlarda rutin olarak, diğer ülser ilaçları gibi oral yoldan kullanılırlar. Ancak oral yolla ilaç kullanamayacak durumda olan veya alması sakıncalı olan peptik ülser, GÖRH, Zollinger-Ellison sendromu olgularında ve acil (elektif-olmayan) ameliyatlarda genel anestezi sırasında dolu mideden akciğerlere asid aspirasyonunu önlemek için anesteziye başlamadan önce yavaş intravenöz injeksiyonla veya i.v. infüzyonla verilebilirler. Sözü edilen olgularda i.v. uygulama günde bir kez olmak üzere hasta oral yoldan ilaç kullanabilene kadar sürer. Türkiye'de omeprazol, pantoprazol ve esomeprazolun kuru toz halinde, kullanılacağı zaman suda çözülen injeksiyonluk ve/veya infüzyonluk preparatları pazarlanmıştır. Çocuklar, disfaji problemi olan yetişkinler, enteral tüp ile beslenen hastalar gibi kapsül yutma güçlüğü olan bireylerde kapsüller açılarak, mikrogranüller elma yada portakal suyu gibi içeceklerle ve meyve püreleri ile karıştırılmak suretiyle alınabilir. Proton pompası inhibitörleri hızlı ilk geçiş etkisine ve sistemik hepatik yıkıma maruz kalırlar, ihmal edilebilir düzeyde renal klirensleri söz konusudur. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarında olan hastalarda günde tek doz proton pompası inhibitörü kullanılması durumunda ilaç birikiminin olmadığı tespit edilmiştir. Hafif ve orta şiddette karaciğer hastalığı olan bireylerde doz azaltılmasına ihtiyaç duyulmadığı ancak ciddi karaciğer hastalığı olan bireylerde esomeprazol ve lansoprazol klirensinin azaldığı tespit edilmiştir.

Omeprazol

Tedaviye ilk giren benzoimidazol türevi proton pompası inhibitörü ilaçtır. Oral yoldan alındığında **biyoyararlanımı** formülasyonun türüne göre farklılık gösterir. Klasik kapsül veya tablet şeklinde verildiğinde midede açığa çıkan ve mide suyunun asid ortamında aktive edilen omeprazol mukozanın mukusundaki ve besinler içindeki proteinlerin sulfhidril gruplarına bağlanır ve biyoyararlanımı önemli oranda azalır. Bu nedenle **enterik kaplı (barsakta–açılan kaplamalı) granüllerle** veya **mikropeletlerle doldurulmuş kapsül** şeklinde verilir. Bu şekilde verildiğinde biyoyararlanımı % 50–65 düzeyindedir.. Enterik kaplı omeprazol preparatları; etki yeri olan paryetal hücrelere doğrudan doğruya değil, barsaktan absorbe edildikten sonra kan dolaşımı ile ulaşır. Ayrıca omeprazolün sodyum bikarbonat ile kombine halde toz formülasyonu bulunmaktadır. Bu formülasyon içerisindeki sodyum bikarbonat omeprazolün asidle yıkımını engelemektedir. Besinlerle eş zamanlı alınması absorpsiyonunu geciktirir, fakat absorpsiyon derecesini pek değiştirmez. Plazmada albümine ve a1–asid glikoproteine bağlanmış olarak taşınır. Karaciğerde, esas olarak CYP2C19 (S–mephenytoin 4–hidroksilaz) enzimi tarafından metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; bu enzim genetik polimorfizm gösterir. Asya ırkı beyaz ırk ve Afrika-Amerikan ırkına göre CYP2C19 genotipine sahip olup proton pompası inhibitörlerini daha yaval metabolize ederler. Bu nedenle söz konusu etnik grupta pompa inhibitörlerinin efikasitesi ve/veya toksisitesinde artış gözlenebilir (Dickson ve diğ., 2003). Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (0.5–1.5 saat). Buna karşın tek dozunun asid salgısı üzerindeki etkisinin en az 72 saatte sona ermesi; omeprazol'un etki yerine (K^+, H^+–ATPaz'a) geri-dönüşsüz olarak bağlanması ve enzimin etkinliğinin ancak yeni enzim sentezi (rejenerasyonu) ile geriye dönmesi ile açıklanabilir.

Oral yoldan günde bir kez 20–40 mg dozunda verilir. Etki süresi uzun olduğu için günlük dozun tek seferde verilmesi yeterlidir. Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, H_2–reseptör blokörlerine göre ülsere bağlı ağrıyı daha kısa sürede giderdiği ve daha erken nedbeleşme sağladığı bulunmuştur. 2 veya 4 haftalık bir uygulama sonucu nedbeleşen olguların oranı, omeprazol verilen grupta daha yüksek bulunmuşsa da uygulama süresi 6–8 haftaya çıktığında oran H_2–reseptör blokörü grubundakine eşitlenir. **Duodenum ülserinde** başlangıç (hücum) tedavisi 2–4 hafta, **mide ülserinde** ise 4–8 hafta sürdürülür. Nedbeleşmenin idamesi için günde 20 mg doz ile tedaviye devam edilir.. Mide ülserine karşı etkinliği, duodenum ülserindekinden ve Zollinger–Ellison sendromundakinden düşüktür. Diğer ilaçlara rezistan peptik ülseri, tedavi edebilir. **Zollinger-Ellison sendromu**nda günlük dozu 20–120 mg'dır ve günde 80 mg veya daha fazla alınıyorsa bu doz ikiye bölünerek verilir. **GÖRH'ye karşı** günde 20 mg kullanılır. Vücut ağırlığı 20 kg'dan az olan çocuklarda GÖRH ve erozif özofajit tedavisinde günde 10 mg, 20 kg'dan fazla olanlarda ise günde 20 mg kullanılabilmektedir. **Aspirin ve benzeri NSAİİ'leri** uzun süre alan hasta-

larda (özellikle yaşlılarda) gelişen peptik ülser hastalığının tedavisinde ve bu ilaçlarla birlikte alınarak yapılan profilakside kullanılabilirler ve mizoprostol kadar etkili bulunmuşlardır. Tedavi için omeprazol günde tek doz 20 mg oral yoldan 4 hafta süreyle verilir, tam bir nedbeleşme olmamışsa 4 hafta daha kullanımına devam edilir. Kronik NSAİİ kullanan, özellikle yaşlı ve riskli hastalarda profilaktik olarak günde 20 mg dozunda kullanılır. **Stres ülseri** ve **asid aspirasyonu sendromu** profilaksisi için ve ayrıca asiditeyi azaltıp pıhtının stabilitesini artırdıklarından dolayı yukarı gastrointestinal kanal kanamalarının tedavisi için kullanılabilir.

Omeprazolun başlıca **yan tesirleri** diyare, bulantı, başağrısı ve astenidir. Artralji ve eklemlerde şişme yapabilir. Sıçanlarda yüksek dozda uzun süre kullanımının karsinoid tümör yaptığına ilişkin deneysel bulgalara karşın, Zollinger–Ellison sendromu nedeniyle 9 aya varan bir süre omeprazol alan kısıtlı sayıdaki hasta grubunda böyle bir yan etki gözlenmemiştir. Mide pH'sini ileri derecede yükselttiği için midede bakteri kolonizasyonuna neden olabilir; bundan dolayı mide suyunda bakteri sayısını ve nitrit ve N–nitrozamin konsantrasyonunu artırdığı bulunmuştur. Kendisi gibi CYP2C19 enzimiyle yıkılan diazepam, fenitoin, varfarin ve diğer bazı ilaçların eliminasyonunu yavaşlatabilir. Ancak yarılanma ömürlerinin kısa olması nedeni ile bu etkileşmeler klinik açıdan büyük önem taşımamaktadır. Öte yandan, gastrik asiditeyi azaltmaları nedeni ile ketokonazol, itrakonazol, digoksin ve atazanavir gibi ilaçların absorbsiyonunu, dolayısıyla biyoyaralanımlarını azaltabilirler. Antitrombositik etkili bir ilaç olan klopidogrel aktif metabolitine dönüşebilmesi için CYP450 enzimlerine gereksinim duymaktadır. Bu nedenle, aynı enzim yolağı ile metabolize proton pompası inhibitörleri ile eş zamanlı kullanılması durumunda klopidogrelin etkisinin azalabileceği bildirilmiştir (Harrison ve diğ., 2012). H. pylori yerleşmiş hastalarda tek başına (antibiyotiksiz) omeprazol ve benzeri ilaçlarla sürekli asidite azalması Helicobacter gastrini artırabilir; ayrıca,mide kanseri için ön basamak teşkil eden atrofik gastrit insidensini artırır.

Lansoprazol

Yapısı, terapötik etki mekanizması ve farmakolojik etki profili bakımından omeprazol'a benzer. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; yarılanma ömrü omeprazolunkinden uzundur (2 saat). Asidik ortamda AG–2000 adlı aktif metabolitine çevrilir ve mide mukozasında birikir. Peptik ülsere karşı oral olarak günde bir kez 30 mg dozunda ve omeprazol için belirtilen sürelerde kullanılır. H. pylori'nin mide mukozasında çoğalmasını ve bu bakterinin üreaz etkinliğini azaltır. Üreaz, bu bakterinin ürettiği üreden, tahriş edici amonyak oluşturarak ülserojenik etkinliğe katkıda bulunur. H. pylori ile ilgili söz konusu etkiler biraz daha az olmakla birlikte omeprazol için de söz konusudur. Ancak bu etkilerin, söz konusu ilaçların terapötik etkinliğine katkısı tam olarak belirlenmemiştir. Lansoprazol'un naproksen ile kombine preparatı da bulunmaktadır. Lansoprazol mide ve duodenum ülseri tedavisi için yukarıda omeprazol için belirtilen sürelerle sabahları günde 30 mg verilir; idame dozu günde 15 mg'dır. GÖRH'de günde sabahları 30 mg 4 hafta verilir; nedbeleşme olmamışsa 4 hafta daha verilir; idame dozu günde 15-30 mg'dir. 1-11 yaş arasındaki çocuklarda erozif özofajit ve semptomatik GÖRH tedavisinde vücut ağırlığı 30 kg'den az hastalarda günlük doz 15 mg, 30kg'den fazla olanlarda ise günlük doz 30 mg olup kullanım süresi 12 haftaya kadar devam etmektedir. 12-17 yaş arasındaki çocuklarda dozlar erozif özofajitte 30 mg ve semptomatik GÖRH tedavisinde ise 15 mg olup, 8 haftaya kadar kullanılmaktadır. Asidle ilişkili dispepside günde 15-30 mg dozlarda 2-4 hafta süreyle verilir. Zollinger–Ellison sendromunda yüksek dozda kullanılır; başlangıçta günde 60 mg verilir, alınan yanıta göre günlük dozu artırılır.

Besinlerle eş zamanlı alınması durumunda absorbsiyonu yaklaşık % 50 oranında azalmaktadır. Bu nedenle ilacın özellikle sabahları aç karnına (tercihen kahvaltıdan 30-60 dakika önce) alınması önerilmektedir. Ayrıca sukralfattan en az 30 dakika önce alınmalıdır. Yan etkileri, omeprazol ile benzerlik gösterir. İlaç etkileşme potansiyeli omeprazole göre daha düşüktür.

Pantoprazol

Omeprazol analoğu bir ilaç olup benzer özellikler göstermektedir.. Peptik ülser için tavsiye edilen günlük dozu 40 mg'dır; duodenum ülserinde 2–4 hafta ve mide ülserinde 4–8 hafta süreyle uygulanır. NSAİİ'lerle ilişkili peptik ülser profilaksisi için günde 20 mg dozunda kullanılır. GÖRH'de önce 4 hafta süre ile sabahları 20-40 mg dozunda verilir; tam düzelme olmamışsa 4 hafta daha devam edilir. İdame dozu 20 mg olup, gerekirse 40 mg'a yükseltilebilir. H.pylori infeksiyonunun eradikasyonu için uygulanan rejimde günde 40 mg verilir. Zollinger-Ellison sendromunda yüksek dozda (genellikle 80 mg, yaşlılarda en fazla günde 40 mg) kullanılır. Yukarıda injeksiyonluk tedavinin gerekli olduğu belirtilen durumlarda oral yoldan ilaç verme mümkün olana kadar, i.v. injeksiyonla günde 40 mg verilir; Zollinger-Ellison sendromunda günlük dozu i.v. olarak 80 mg'dır; gerekirse 160 mg'a yükseltilebilir.

Omeprazol ve lansoprazol için belirtilen **ilaç etkileşmeleri pantoprazol için söz konusu değildir.** Başağrısı ve orta veya şiddetli diyare, karnın yukarı kısmında ağrı, flatulans, ciltte döküntü ve kaşınma yapabilir.

Diğer ilaçlar: Rabeprazol ve **esomeprazol,** yukarıda diğer ilaçlar için belirtilen indikasyonlarda onlar yerine kullanılabilirler. Esomeprazol, omeprazolun etkin izomeri olan S-izomeridir. H.pylori'ye karşı ikisi de günde 2 kez 20 mg dozunda üçlü tedavi rejiminde 1 veya 2 hafta süreyle kullanılır. GÖRH'de günlük dozları sırasıyla 20 mg ve 40 mg'dır, sabahleyin tek doz halinde alınırlar.

3. ANTİMUSKARİNİK İLAÇLAR

Midenin asid salgılayan paryetal hücreleri üzerindeki muskarinik M3–reseptörleri ve onların yakınındaki histaminositler ve mide antrum mukozasındaki gastrin hücreleri gibi asid salgısının kolinerjik (parasempatik) stimülasyonuna aracılık eden hücrelerin (bkz. Şekil 95.1)

M_1–reseptörlerini bloke ederler. Böylece, salgılatıcı parasempatik tonusun azalması sonucu asid ve pepsin salgısını azaltırlar. Asid salgısının hacmini düşürürler; fakat asid konsantrasyonunu (dolayısıyla pH'yi) yukarıdaki diğer iki tür ilaç grubu kadar değiştirmezler. Öte yandan midenin boşalma süresini uzatarak, birlikte verilen antasid ilacın daha uzun süre midede kalmasını ve etkisini tamamiyle gösterebilmesini sağlayabilirler. Diğer ilaçlardan farklı olarak antispazmodik etkileri de vardır; bu etkilerinden dolayı da ağrının giderilmesini sağlarlar. Pirenzepin ve telenzepin gibi M1–reseptörleri görece selektif olarak bloke eden "gastroselektif" ilaçlar klinik uygulamada bir üstünlükleri olmadığı için artık kullanılmamaktadır.

4. SOMATOSTATİN

Somatostatin–14 ve onun analogu olan **oktreotid**'in özel durumlarda peptik ülser tedavisinde kullanılışına ve farmakolojisine 84. Konuda değinilmiştir.

II. ANTASİD İLAÇLAR

Mide mukozasının salgıladığı hidroklorik asidi nötralize ederek mide suyunun asiditesini azaltan ve ağız yolundan alınan, lokal etkili ilaçlardır. Bunlara gastrik antasidler adı da verilir. Antaasidlerle ilgili daha ayrıntılı bilgi için (bkz.11.Baskı 95. Konu).

Mide suyunun pH'si aynı zamanda, gastrin salgılanmasını etkileyen en önemli faktördür. Şöyle ki pH, 4-5'in üstüne çıktığında gastrin salgılanması belirgin şekilde artar ve bu hormon mide suyunun asidliğinin sürdürülmesini sağlar. pH'nin 2'nin altına düşmesi halinde gastrin salgısı durur. Antasid ilaçlar ise mide G hücrelerinden **gastrin salgısını** ve gastrinemiyi artırırlar. Bu etkiye karşı peptik ülserli hastalar, normal kimselerden daha duyarlıdırlar.

Midede asid ve pepsin salgılanması ile gastrin salgılanması arasında etkinlik gösteren bir **negatif feedback mekanizma** vardır. Bu mekanizma nedeniyle antasidlerin etkinliği kısıtlı kalır. Bu ilaçlarla tedavi sırasında, mide suyunun asidliği azaltılır (pH'si yükseltilir); fakat belirli bir süre içinde salgılanan asid veya pepsin miktarı azaltılmaz, aksine artırılır. Artma normal miktarın 15-20 katına çıkabilir. Bu nedenle antasid ilaçlar mide içinde, deney tüpü içinde olduğu kadar etkili olamazlar.

Antasid ilaç verildiğinde artmış olan asid salgısı, ilaç mideyi terkettikten sonra da devam edebilir; bu olay **"rebound asid salgılanması"** diye adlandırılır. İlaçla mide suyu pH'si 5'in üstüne çıkarılmışsa söz konusu olay belirginleşir. **Bu nedenle antasid tedavi sırasında pH'nin 5'in üstüne çıkarılmaması tavsiye edilir. Öngörülen hedef pH'yi 3 ve 5 arasında olacak şekilde yükseltmektir.**

Antasid ilaçlar peptik ülser olgularında **üç amaçla kullanılır:** (i) Ülserin nedbeleşmesini kolaylaştırmak ve hızlandırmak, (ii) Ülserin neden olduğu ağrıyı gidermek ve (iii) İyileşmiş hastalarda tekrar ülser gelişmesini önlemek.

Antasidlerin diğer ilaçlarla etkileşmeleri: Antasidler gastrik pH'yi değiştirererek diğer ilaçların absorpsiyonlarını azaltabilirler. böylece çeşitli ilaçlarla etkileşimleri söz konusudur. Sodyum bikarbonat hariç, antasidler birçok ilacın (tetrasiklinler, fluorokinolonlar, izoniazid, dijitaller, demir bileşikleri, varfarin, kinidin, klorpromazin ve simetidin gibi absorpsiyonunu (özellikle hızını) azaltırlar. Absorpsiyon azalmasında aluminyum ve magnezyum bileşiklerinin diğer birçok ilacı adsorbe etmesi ve ayrıca bunların (kalsiyum bileşikleri dahil) tetrasiklinlerle ve fluorokinolonlarla şelasyon yapması rol oynar. Bu nedenle diğer ilaçların antasid ilaçlardan en az iki saat önce ya da sonra alınması tavsiye edilir.

Antasid ilaçların sınıflandırılması: Antasid ilaçlar, kimyasal bakımdan, hidroklorik asid ile reaksiyona giren bazik metal tuzları veya hidroksidleridir. Vücutta belirgin metabolik alkaloz yapıp yapmadıklarına göre, sistemik etkili olanlar ve sistemik etkili olmayanlar diye iki bölüme ayrılırlar. Sistemik etkili olanlar anyonik kısımları ile, sistemik etkili olmayanlar ise katyonik (metalik) kısımları ile nötralizasyon yaparlar.

Sistemik etkili olmayan antasidler, aluminyum ve magnezyum bileşikleridir. Sistemik etkili olanları ise sodyumbikarbonat ile onun aluminyum hidroksidli türevi olan dihidroksialuminyum sodyum karbonattır.

1. ALUMİNYUM BİLEŞİKLERİ

Asid bağlama kapasiteleri ve hızları en düşük olan, zayıf antasidlerdir. Demülsent, **astrenjan** ve **adsorban** etki de gösterirler. Astrenjan etkileri nedeniyle hafif derecede irritasyon yapabilirler. Adsorban etkileri, diğer ilaçların absorpsiyonlarını bozabilmeleri (etkileşme) yönünden önemlidir. Aluminyum bileşiklerinin mide asidi ile etkileşmesi sonucu oluşan aluminyum klorür kısmen,besin kaynaklı fosfatları suda çözünmeyen aluminyum fosfat şeklinde bağlar ve onun absorpsiyonunu engeller; bu bileşiklerin uzun süre kullanılması **hipofosfatemi** yaparak vücutta kalsiyum/fosfat dengesini bozabilir. Renal osteodistrofi olgularında gelişen hiperfosfateminin tedavisinde barsakta fosfat absorpsiyonunu azaltmak ve fosfatemiyi düşürmek için ağızdan verilen aluminyum hidroksid jeli (veya onun yerine kalsiyum asetat ya da karbonat) fosfat-bağlayıcı olarak kullanılır (bkz. 80. Konu). Aluminyum bileşikleri ayrıca barsakta fluorür'ü de bağlayabilirler. Aluminyum bileşiklerinden midede oluşan aluminyum klorür %17-30 oranında ince barsaktan absorbe edilir ve böbreklerden tümüyle itrah edilir. Aluminyum bileşikleri **konstipasyon** oluşturmaları nedeniyle genellikle tek başlarına kullanılmazlar; magnezyum bileşikleri ile kombine edilirler.

Aluminyum hidroksid gerçekte aluminyum hidroksid ile aluminyum oksid karışımıdır. Düşük olan asid bağlama kapasitesi, ilacın durmakla polimerlere veya alumina'ya dönüşmesinden dolayı, zamanla daha da azalabilir. Aluminyum hidroksid, jel halinde veya kurutulmuş jel halinde bulunur.

Diğer antasid aluminyum bileşikleri

Bunlar dihidroksialuminyum sodyum karbonat, bazik aluminyum karbonat, dihidroksialuminyum aminoasetat ve aluminyum fosfattır.

Dihidroksialuminyum sodyum karbonat, kimyasal ve farmakolojik bakımdan aluminyum hidroksid ile sodyum bikarbonatın karışımı olarak kabul edilebilir. Antasid etkisi sodyum bikarbonatınki gibi çabuk başlar ve aluminyum hidroksidinki gibi uzun sürer. Sistemik etkisi nedeniyle alkaloz yapabilir. Ağırlığının yaklaşık % 16'sına eşit miktarda sodyum içerir. Asid nötralize etme kapasitesi en yüksek olan aluminyum bileşiğidir.

Bazik aluminyum karbonat, aluminyum bileşikleri arasında en fazla fosfat bağlayan aluminyum bileşiğidir. Bu nedenle nefrolitiyazis tedavisinde diğer aluminyum bileşiklerine tercih edilir.

Yukarıda sayılan bileşiklerin ilki hariç aluminyum hidrokside göre bir üstünlükleri yoktur. Ancak, aluminyum fosfat kurutulmuş jeli, aluminyum hidroksidin aksine mide–barsak kanalında fosfatı bağlamadığı ve onun absorpsiyonunu azaltmadığı için, fosfat absorpsiyonunun azaldığı diyare veya pankreas dış salgı yetersizliği durumunda antasid olarak aluminyum hidrokside tercih edilir.

Aluminyum silikat (kaolin): Sadece adsorban etkisi nedeniyle ve önemsiz derecede asid nötralize eder ve antasid olarak tavsiye edilmez.

2. MAGNEZYUM BİLEŞİKLERİ

Antasid etkileri yanında **laksatif** (feçesi yumuşatıcı) etki de yaparlar. Asid bağlama kapasiteleri ve hızları aluminyum bileşiklerininkinden çok daha fazladır. Laksatif etkileri nedeniyle yüksek dozda diyare yapabilirler; genellikle tek başlarına değil, **aluminyum ve/veya kalsiyum bileşikleri ile birlikte** kullanılırlar. Barsaktan %15–30 oranında absorbe edilen magnezyum iyonu böbreklerden çabuk itrah edildiği için normal kimselerde sorun oluşturmaz; fakat böbrek yetmezliği olan hastalarda birikerek hipermagnezemi ve buna bağlı ciddi belirtiler (komaya kadar giden SSS'i depresyonu ve çizgili kas felci gibi) ortaya çıkabilir.

Magnezyum oksid ve hidroksid: Bu iki bileşik uygulamada aynı özelliklere sahiptir; çünkü magnezyum oksid suda magnezyum hidrokside dönüşür ve o şekilde asidi nötralize eder. Etkisi en çabuk başlayan ve hızlı gelişen magnezyum bileşikleridirler; bu bakımdan sodyum bikarbonata benzerler. Asid bağlama kapasiteleri yüksektir. Magnezyum hidroksid, magnezi sütü (milk of magnesia) denilen süspansiyon şeklinde tek başına kullanılır veya kurutulmuş magnezyum hidroksid şeklinde kombine antasid tabletlerin bileşimine girer.

Hidrotalsit: Kimyaca magnezyum aluminyum hidroksid karbonat hidrattır. Kapalı formülü $Mg_6Al_2\ (OH)_{16}\ CO_3.4H_2O$'dur. Kristal bir bileşiktir. Doğal olarak bulunan bir mineraldir. Antasid etkisinin özelliği bakımından magnezyum hidrokside benzer, onun kadar güçlü ve çabuk başlayan antasid etkinlik gösterir. Magnezyum hidroksid ve aluminyum hidrokside ayrışarak etki yapar; bu dönüşümden sonra etkinlik kazanması nedeniyle etkisi, magnezyum oksidinkinden daha uzun (1–2 saat arası) sürer. İçerdiği karbonat rezidüsünden dolayı, çok az miktarda olmak üzere karbondioksid de oluşturur. Bir gramı yaklaşık 28 mmol hidroklorik asidi nötralize eder. Güçlü adsorban özelliği de vardır. Yüksek dozda uygulandığında diyare yapabilir.

Magnezyum karbonat: Etki kapasitesi ve hızı, bundan önceki iki bileşiğe oranla biraz düşüktür. Onlardan diğer bir farkı, nötralizasyon sırasında fazla karbon dioksid gazı oluşturması, bundan dolayı midede mekanik gerilmeye, gerginlik duyumsamaya ve geğirmeye (eruktasyon'a) neden olmasıdır. Tablet şeklindeki kombine antasid müstahzarların bileşimine girer.

Magnezyum trisilikat: Bu madde kimyasal bakımdan tek bir bileşik değildir; mineral olarak birçok çeşitleri vardır. Antasid olarak magnezyum mezotrisilikat şekli ($Mg_2Si_3O_8.\ nH_2O$) kullanılır. Magnezyum bileşikleri arasında asid bağlama kapasitesi ve hızı en düşük olanıdır.

Suda çözünmez, süspansiyon yapar. Midede hidroklorik asidle reaksiyona girmesi sonucu suda kısmen çözünen magnezyum klorür ve suda pek çözünmeyen bir madde olan hidrate **silika** (silisyum dioksid) oluşur. Silika ülser yüzeyini kaplayabilir. Bu son bileşik nedeniyle magnezyum trisilikat adsorban ve demulsent etki de gösterir. Silika barsaktan çok az absorbe edilir; zayıf nefrotoksik etkisi varsa da itrah fonksiyonu normal olan kimselerde bir sorun oluşturmaz.

Magaldrat: Hidrate edilmiş magnezyum aluminattır ($Al_2H_{14}Mg_4O_{14}.\ 2H_2O$). Kristal toz halindedir; tablet veya süspansiyon şeklinde kullanılır. Kimyasal, bakımdan % 29–40 MgO ile % 26–28 Al_2O_3'ün karışımına eşdeğerdir. Bu iki bileşiği içeren kombine müstahzarlara göre belirgin bir üstünlüğü yoktur.

3. KALSİYUM BİLEŞİKLERİ

Antasid olarak sadece kalsiyum karbonat kullanılır. Asid nötralize etme kapasitesi yüksek olan ve kuru toz halinde kullanıldığında en ucuz olun antasid ilaçtır. Etkisi çabuk başlar ve uzun sürer.

4. SODYUM BİKARBONAT

Suda fazla çözünmesi nedeniyle etkisi en çabuk başlayan, çabuk gelişen, fakat kısa süren bir antasiddir. Sistemik etkilerinin bulunması, en önemli sakıncasını oluşturur. Metabolik alkaloza ve sodyum yüklenmesi sonucu plazma ve ekstraselüller sıvı hacminin artmasına neden olur. Bu yan tesir normal kimselerde yüksek dozda ve uzun süre kullanıldığında belirginleşir, böbrek yetmezliği olanlarda ise, olağan dozda da oluşurlar. Böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi sodyum alımının düşük tutulması gereken ve/veya asid-baz dengesi bozukluğuna eğilim olan durumlarda kullanılması kontrendikedir.

ANTASİDLERİN KULLANILIŞI

Mide asid salgısını güçlü şekilde azaltan histamin H2-reseptör blokörü ve proton pompa inhibitörü ilaçların çıkmasıyla peptik ülser ve asidle ilişkili diğer klinik durumların tedavisinde antasid ilaçların **önemi azalmıştır.**

TABLO 95.1
Antasidlerin mutad dozları[1]

İlaç	Doz
Aluminyum hidroksid	
– kurutulmuş	500 mg x 3 ve yatarken
– jel (yaklaşık %4)	5–10 ml x 3 ve yatarken
Aluminyum karbonat	500 mg x 3 ve yatarken
Magnezyum oksid	140–400 mg x 3 ve yatarken
Magnezi sütü (400 mg/5ml)	5–15 ml x 3 ve yatarken
Magaldrat	
– süspansiyon (540 mg/5 ml)	5–10 ml x 3 ve yatarken
Hidrotalsit	500–1000 mg x 3 ve yatarken
Kalsiyum karbonat	350–680 mg x 3 ve yatarken
Sodyum bikarbonat	325–650 mg x 3 ve yatarken

1. Gündüz 3 kez alış, genellikle kahvaltıdan 1 saat önce, kahvaltı ve öğle yemeği arasında ve öğle yemeği ile akşam yemeği arasında yapılır. Ayrıca gece yatarken alınır. Tablet şeklindeki preparatlar çiğnendikten sonra yutulur.

Başlıca kullanılış yerleri: (i) Peptik ülser tedavisi: Antasidlerle tedavinin mide ülserindeki başarı derecesi, duodenum ülserindekilere göre daha düşüktür. Ayrıca ülser dispepsisini gidermek için kullanılmaktadırlar. (ii) Gastro-özofageal refluks (refluks özofajit), (iii) Zollinger-Ellison sendromu, (iv) Stres ülseri (akut erozyonlu gastrit), (v) Ülser kaynaklı mide/duodenum kanamalarının tedavisi, (vi) Asid-aspirasyon (Mendelson) sendromunun profilaksisi, (vii) Ülserojen etkili ilaçlarla tedavi sırasında profilaktik olarak. Belirtilen durumlarda tek başlarına yoğun tedavi yerine, histamin H_2-reseptör blokörleri veya proton pompası inhnbitörleri ile yapılan tedaviye yardımcı olarak yüksek olmayan dozlarda kullanılırlar. (viii) Ayrıca kronik böbrek yetmezliği hastalarda hiperfosfatemi'nin tedavisi: Bu hastalarda oluşan renal osteodistrofinin önemli bir öğesi olan hiperfosfatemiyi azaltmak için aluminyum hidroksid kullanılabilir.

Yan tesirleri

En sık görülen yan tesirleri **defekasyon sıklığı üzerindekiler**dir. Yüksek dozda, magnezyum bileşikleri diyare, aluminyum ve kalsiyum bileşikleri ise kabızlık yaparlar. Kabızlık diyareye göre daha önemli bir sorun oluşturur; hemoroid ve anal fisürler oluşmasına neden olabilir. Ayrıca kalın barsakta uzun süre kalan feçes içinde antasid bileşiklerle, barsaktan kanama varsa kan kitlesinin birleşmesinden veya metallerin yağ asidleriyle yaptığı sabunlardan ileri gelen topaklar (fekolitler) oluşabilir. Bunlar defekasyon sırasında sıkıntıya neden olurlar.

Defekasyon üzerindeki zıt etkileri nedeniyle aluminyum ve kalsiyum bileşikleri, magnezyum bileşikleri ile kombine edilerek kullanılırlar. Böyle bir kombinasyonda magnezyum bileşiği oranı yüksek tutularak dengenin laksatif etki yönüne kaydırılması tercih edilir.

Diğer bir yan tesirleri, **rebound asid salgılanması**dır (bkz. 9. Baskı 2. Cilt s.1608). Bu durum daha önce değinildiği gibi, pek yüksek olmayan dozlarda genellikle sorun oluşturmaz.

Sodyum bikarbonat ve daha az derecede olmak üzere kalsiyum ve magnezyum bileşikleri, daha önce belirtilen alkaloz ve sodyum yüklenmesi gibi **sistemik yan tesirlere** neden olabilirler. Aluminyum ve magnezyum bileşikleri yaklaşık % 1 oranında sodyum içerirler. Düşük sodyum diyeti uygulanan hastalarda antasid ilaç kullanılırken bu durumu hatırda tutmak gerekir. Aluminyum bileşikleri zamanla oluşturdukları hipofosfatemiye bağlı olarak kemiklerden kalsiyum kaybını artırdıklarından uzun süre kullanıldıklarında **osteomalasi** yapabilirler.

Sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat ve magnezyum karbonat gibi midede karbon diokside ayrışan bileşiklerin midede yaptığı gerilme, mide ülserinde istenmeyen bir durumdur.

Diyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezliği olgularında, aluminyum bileşiklerinin uzun süre verilmesi, **ensefalopati (diyaliz demensia'sı)** ile kendini gösteren **kronik aluminyum intoksikasyonu**na neden olabilir. Böbrek fonksiyonu normal olan kimselerde, barsaktan absorbe edilen az miktardaki aluminyum iyonu çabuk itrah edildiğinden, böyle bir durum oluşmaz. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda magnezyum da vücutta birikebilir ve SSS depresyonuna ve çizgili kas felcine yol açabilir.

Nadir olarak ve özel koşullar altında görülen ilginç bir yan tesir **süt–alkali sendromu** (Burnett sendromu)'dur. Eskiden yapılan yoğun antasid ilaç tedavisinin bir komplikasyonu olarak meydana gelirdi. Özelliklerine Kitabın 9. Baskı 2. Cildinde değinilmiştir (bkz. s.1616).

Sodyum bikarbonat ve kalsiyum karbonat gibi alkaloz yapıcı bileşikler, antasid müstahzarlar içinde alınan görece düşük dozlarda, idrar pH'sini bazı bazik ilaçların itrahını azaltacak veya asid ilaçların itrahını artıracak kadar değiştirmezler.

Aluminyum ve magnezyum bileşiği antasidler gebeliğin ilk trimestresinde **teratojenik etki potansiyelleri** nedeniyle kullanılmamalıdır; daha sonraki dönemde kullanılabilirler. Bizmut tuzları hiç kullanılmamalıdır. Sukralfat gebelerde kullanılmasında sakınca olmayan bir ilaçtır.

Antasid ilaçların diğer ilaçlarla etkileşmelerine daha önce değinilmiştir.

III. DİĞER İLAÇLAR

1. SUKRALFAT

Sukroz oktasülfat'ın aluminyum hidroksid kompleksidir. Sülfatlanmış polisakkaridlerin (amilopektin ve benzerleri) deney hayvanlarında ülseri nedbeleştirici etkinliği üzerinde yapılan incelemeler sonunda geliştirilmiştir. Antasid etkisi yetersiz derecededir; **asidi çok az nötralize eder.** Terapötik etkisi, esas olarak mukoza, özellikle ülserli alan üzerindeki **koruyucu etkisine** dayanır. Bu etki midede sulu ortamda yapışkan bir jel oluşturması ile ilişkilidir. Ülser oluşmasında ve oluşmuş ülserin kapanmasının engellenmesinde önemli rol oynayan, mide suyu pepsininin yaptığı protein hidrolizi olayını inhibe eder. Ayrıca pepsin ve safra asidlerini adsorbe eder. Pepsin'in enzimatik etkinliğini yaklaşık 1/3 oranında azaltır. Ülserin üzerin-

deki protein ve fibrinojen tabakası ile kompleks oluşturarak onu örten asid, pepsin ve safra asidlerini geçirmeyen yapışkan bir bariyer oluşturur. Mide mukozasında prostaglandin sentez ve salıverilmesini artırmak suretiyle ve ayrıca diğer bazı endojen maddeler aracılığı ile de sitoprotektif etkinlik ve mukozanın ülserojenik etkenlere karşı savunmasını pekiştirici etkinlik gösterir.

Mide–barsak kanalından düşük oranda (%25) ve sülfatlanmış sukroz şeklinde absorbe edilir; absorbe edilen kısım böbreklerden itrah edilir.

Mide ve duodenum ülseri tedavisinde kullanılabilir. Yapılan kontrollu klinik incelemelerde simetidin ve diğer H2-reseptör blokörlerinin yaptığına eşit bir oranda (4 haftalık tedavi ile hastaların yaklaşık % 60–80'inde) nedbeleşme oluşturduğu saptanmıştır. Ancak terapötik etkinliği adıgeçen ilaçlarınkine göre yavaş geliştiği için ülser ağrısının geçmesi daha geç olur. Ortamın asidliğinin azalması, etkinliğini önemli ölçüde azalttığından proton pompası inhibitörleri ile birlikte alınması tavsiye edilmez; antasid ilaçlarla alınırken onlardan en az 30 dakika sonra verilmesi gerekir. Aynı nedenle, aç karna alınması tavsiye edilir.

Mide ve duodenum ülserinin tedavisi için 4–6 hafta süre ile günde 4 kez (yemeklerden bir saat önce ve yatarken), 1 g dozunda ağızdan verilir. İyileşme olduktan sonra, nüksü önlemek için sabah 1g akşam yatarken 2 1 g olmak üzere günlük toplam 2g (ya da gece yatarken 2g) dozunda idame tedavisi için uzun süre kullanılabilir; bu bağlamda duodenum ülserinde, mide ülserinde olduğundan daha etkilidir. Ancak, bazı kaynaklar idame için kullanılmasını tavsiye etmez. Stres ülserlerinde ve gastroözofageal reflüks hastalığında da yararlı olabilir.

Şimdiye kadar yapılan incelemelerde ciddi–olmayan nitelikte ve seyrek yan tesir oluşturduğu saptanmıştır. En sık görülen yan tesiri konstipasyondur; %10'a kadar çıkabilen bir oranda görülmüştür. Seyrek olarak bulantı, diyare ve mide sıkıntısı yapabilir. Midenin boşalma süresini bilinmeyen bir nedenle % 30 oranında uzatır. Birlikte antasid ilaç verilmesi sukralfatın etkinliğini azaltır; iki ilaç arasında en az 30 dakikalık bir ara bırakılmalıdır. Sukralfat tetrasiklinlerin, fenitoin, digoksin ve simetidin'in barsaktan absorpsiyonunu belirgin derecede azaltır. Bundan dolayı sukralfatın belirtilen ilaçların alımından en az 2 saat sonra kullanılması gerekmektedir.

2. KOLLOİDAL BİZMUT BİLEŞİKLERİ

Bizmut bileşikleri (tuzları) eskiden beri peptik ülsere karşı kullanılmışlardır. Daha sonra, etkinliği yeterli derecede yüksek olan **kolloidal bizmut bileşikleri** geliştirilmiştir. Bunlardan en denenmiş olanları **bizmut potasyum subnitrat** ve **bizmut subsitrat** (De–Nol)'dur (sonuncu maddenin diğer adı **tripotasyum disitratobizmutat**'dır). Bu iki bileşik amonyum hidroksid solüsyonu içinde dispersiyon yapmak suretiyle sıvı müstahzarlar haline getirilmiştir. Tablet şeklindeki kolloidal bizmut subsitrat ve bizmut subsalisilat müstahzarları da vardır. Histamin H2–reseptör blokörü olan ranitidini bizmut sitrat ile birleştirmek suretiyle **ranitidin bizmut sitrat** türevi de yapılmıştır.

Mide–barsak kanalından bizmut kısmen absorbe edilir ve böbreklerden idrar içinde itrah edilir.

Adı geçen kolloidal bizmut bileşikleri peptik ülserin yüzeyindeki proteinli eksüda ile birleşerek bizmut–proteinattan oluşan yapışkan bir **koruyucu tabaka** meydana getirirler. Bu nedenle etki mekanizması yönünden sukralfat'a benzerler. Mide mukozasında sitoprotektif etki yapan **prostaglandinlerin sentezini** stimüle ederler. Kontrollu klinik denemelerde simetidin derecesinde etkinlik gösterdikleri bulunmuştur. 4–6 haftalık bir uygulamadan sonra nedbeleşme oranı, duodenal ülser olgularında % 78–90 ve mide ülseri olgularında % 85–90 olarak bulunmuştur. Diğer ilaçlardan farklı olarak bu ilacın yaptığı remisyon (düzelme) daha uzun sürer ve tedavi kesildikten sonra bir yıl içindeki nüks oranı daha düşüktür.

Kolloidal bizmut subsitratın sıvı müstahzarları yemeklerden yarım saat önce ve gece yatarken olmak üzere günde 4 kez 5 ml (120 mg bizmut eşdeğeri) dozunda ağızdan alınırlar. 5 ml'lik doz 20 ml su ile dilüe edilerek uygulanır. İlacın etkinliğini azaltmamak için hastanın, ilaç alma zamanının bir saat öncesinden itibaren yarım saat sonrasına kadar yiyecek veya içecek almaması gerekir; bu süre içinde antasid ilaçlar da alınmamalıdır. Sıvı veya tablet halindeki müstahzarlar sabah ve akşam iki misli dozda günde iki kez alınabilir. Sıvı müstahzarların içerdikleri amonyaktan dolayı, tadı ve kokusu hastanın hoşuna gitmeyebilir. 120 mg bizmut eşdeğeri bizmut subsitrat içeren tablet şeklindeki müstahzarlarda böyle bir sorun yoktur. Tedavi 4–6 haftalık bir kür şeklinde uygulanır.

Bizmut bileşiklerinin **bakterisid etkisi** vardır. Peptik ülsere sık olarak eşlik eden ve patojenezine katkıda bulunma olasığı olan H. pylori eradikasyonunda **14 günlük "dörtlü antibakteriyel tedavi"** rejimlerinde kullanılmaktadır.

Ranitidin bizmut sitrat, H. pylori infeksiyonuna karşı, amoksisilin, klaritromisin ve **metronidazol** içeren dörtlü rejim içinde günde 2 kez 400 mg en az 7 gün kullanılır.

Yukarıda belirtilen tedavi ile H. pylori'nin mideden eradike edildiği duodenum ülseri olgularında, başka türlü tedaviden sonra % 50–70 olan **uzun süredeki nüks** oranının % 0–20'ye düştüğü çeşitli klinik incelemelerde gösterilmiştir. Mide ülseri olgularında nüksün azalması daha düşük oranda olur.

Kolloidal bizmut müstahzarlarının en önemli sakıncası bizmutun nörotoksik bir metal olması ve kısmen absorbe edilmesidir. Ensefalopati yapabilir. Olağan bir kür süresi içinde sistemik toksisite bildirilmemiştir. Feçesi siyaha boyarlar. Seyrek olarak dili siyahlaştırabilirler. Sistemik toksisite potansiyelinin artması nedeniyle böbrek yetmezliği olan olgularda kullanılmazlar. Bizmut tuzları gebelerde kullanılmamalıdırlar.

3. MİZOPROSTOL

Prostaglandin E1'in yıkıcı enzimlere dayanıklı olan metilli stabil türevidir. Mide mukozasında mukus ve bikarbonat salgılanmasını artırır ve mide asid salgı bezlerini inhibe ederek hidroklorik asid salgılanmasını azaltır.

Ayrıca, bu etkilerinden bağımsız "sitoprotektif" etki yaptığı bulunmuştur (bkz.89. Konu). Hem bazal ve noktürnal asid salgısını ve hem de histamin, pentagastrin veya kafein tarafından stimüle edilmiş asid salgısını inhibe eder. Midenin boşalma süresini değiştirmez. Diğer birçok eikozanoidin aksine trombositler üzerinde etkisizdir.

Sadece **mide ülserini** önleyebilir; duodenum ülserini önleyemez. **Rutin mide ülseri tedavisi için tavsiye edilmez.** Mide ülseri riski fazla olan hastalarda başka bir indikasyon için kullanılan aspirin ve diğer non–steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile birlikte, **onların mide ülseri oluşturmasını önlemek amacıyla** kullanılır. Söz konusu riski fazla olan hastaların bir bölümü **60 yaşını geçmiş veya zayıflatıcı hastalığı bulunan kimselerdir**; bunlarda adı geçen ilaçların bir komplikasyon olarak mide ülseri yapma olasılığı yüksektir. Mizoprostolun yararlı olabileceği hastaların diğer bölümü ise mide ülseri olma riski genelde yüksek olan hastalardır; bunlar **özgeçmişinde mide ülseri öyküsü bulunan hastalardır.** Antiinflamatuvar analjezik ilaç tedavisi bittiğinde mizoprostola da son verilir. Sözkonusu analjezik ilaçlar mide mukozasında koruyucu prostaglandinlerin sentezini inhibe ederler ve bunun sonucu olarak mukus ve bikarbonat salgısını azaltırlar. Mizoprostol verilmesi bu bozulmayı geriye çevirir. Son dönemde de diklofenak ile kombine preparatı tedavide yerini almıştır. NSAİİ kullanmaya bağlı ülser hastalığının tedavisi veya profilaksisi için proton pompası inhibitörlerinin mizoprostol kadar yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

Mizoprostol mide –barsak kanalından kısmen absorbe edilir. Akabinde hızla aktif metaboliti (mizoprostol asidi) plazmada doruk konsantrasyonuna yaklaşık 30 dakika sonra ulaşır. Eliminasyon yarılanma ömrü 20–40 dakika kadardır. Antasid ilaçlar ve yağlı besinler mizoprostolun absorpsiyonunu azaltırlar.

Ağızdan günde 4 kez 200 μg dozunda verilir. Yemeklerden sonra verilmelidir. En sık görülen yan tesiri diyaredir (ortalama % 13 oranında). Aç karna alınırsa diyare olasılığı artar. Uterusu stimüle edip düşüğe neden olduğu için gebelerde kullanılmamalıdır. Öte yandan, son yıllarda düşüğün tıbbi indüksiyonu veya doğum eyleminin başlatılması için oral ya da vajinal yolla kullanımı ise gündemdedir ancak bu durum mizoprostolün onaysız bir endikasyondur.

4. HELİCOBACTER'İ ERADİKE EDEN ANTİBAKTERİYEL İLAÇLAR

H. pylori'ye bağlı mide infeksiyonunun mide ve duodenum ülserindeki rolüne yukarıda değinilmiştir. Peptik ülser tedavisinde kullanılan en etkili asid azaltıcı ilaçlar olan proton pompası inhibitörleri (PPİ'ler) ile birlikte, mide mukozasındaki H. pylori'yi eradike etmeye yönelik antibakteriyel tedavi yapılması hem inhibitör ilacın etkinliğini artırır hem de tedaviden sonraki aylarda peptik ülser nüksünü ileri derecede azaltır.

Bu amaçla Maastricht III Konsensus Raporu'na (2005) göre uygulanan ilk seçenek **üçlü tedavi rejimleri** aşağıda gösterilmiştir

7-14 gün boyunca günde 2 kez standart doz proton pompası inhibitörü (20 mg omeprazol, 30 mg lansoprazol veya 40 mg pantoprazol veya 20 mg rabeprazol ya da günde 1 kez 40 mg esomeprazol kullanılabilir) ile **birlikte** oral yolla:

(i) günde 2 kez 500 mg klaritromisin ve 2 kez 1g amoksisilin **ya da**

(ii) günde 2 kez 500 mg klaritromisin ve 2 kez 500 mg metronidazol **veya**

Standart üçlü tedavi rejiminin başarısız olduğu durumlarda bizmut içeren dörtlü tedavi rejimi alternatif olarak önerilmektedir:

14 gün boyunca günde 2 kez standart doz proton pompası inhibitörü + 3 kez 500 mg metronidazol + 4 kez 120 mg bizmut subsalisilat (subsitrat) + 4 kez 500 mg tetrasiklin Ancak bazı ülkelerde bizmut preparatları bulunmamaktadır. Bu durumda, proton pompası inhbitörü + tetrasiklin veya amoksisilin, + metranidazol içeren tedavi rejimi önerilebilir.

Yukarıdaki kombine tedavilerde ilaçlar arasında sinerjistik etkileşme vardır. PPİ ilacın sinerjistik etkiye katkısı hem asidi azaltması ve hem de kendisinin az da olsa anti-Helicobacter etkisi ile ilgilidir. PPİ'ler Helicobacter'in çoğalmasını inhibe ederler, fakat eradike edemezler.

Son yıllarda antibiyotiklere özellikle de klaritromisine karşı direnç gelişiminin artmasıyla yukarıdaki üçlü rejimlerin H.pylori eradikasyon oranları % 90'dan % 80'e düşmüştür.

Klaritromisin rezistansının yüksek olduğu toplumlarda (%15-20'den fazla olan) iki hafta süren dörtlü tedavi rejimleri önerilmektedir. Metronidazol rezistansı ise az da olsa toplumlarda görülmektedir. Metronidazol rezistansının %40'dan az olduğunda üçlü rejimlerde amoksisilin tercih edilir. Öte yandan, iki hafta süren üçlü tedavi rejiminin eradikasyon oranının 1 haftalık tedavi rejimine göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, üçlü tedavi rejimlerinin iki hafta süreyle kullanımı yaygındır.

5. Sodyum karbenoksolon

Karbenoksolon, meyan balında (liquiritiae'de) mevcut glisirizin adlı glikozidden elde edilen glisiretinik asidin triterpenik bir türevidir; disodyum tuzu halinde kullanılır. Meyan balının peptik ülserin nedbeleşmesi üzerinde yararlı etkisinin olduğu yolundaki iddiaların incelenmesi sırasında bulunmuştur. Mide ülserinin nedbeleşmesini hızlandırdığı saptanmıştır. Duodenum ülserlerinde etkinliği düşüktür. Özelliklerine, kullanılışına ve yan tesirlerine Kitabın 5. Baskı 3. Cilt s. 3057–58'de değinilmiştir. Günümüzde pek kullanılmaz.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. HİSTAMİN H2 RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

1. **Simetidin müstahzarları:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
2. **Ranitidin müstahzarları:**
   - Ranitap Film tablet (Deva): 150 mg ranitidin, 60 tablet/kutu; 300 mg ranitidin, 30 tablet/kutu

- Ranitap Ampul (i.m., i.v) (Deva): 50 mg ranitidin/2ml, 2mlx5 ampul/kutu; 50mg ranitidin/5ml, 5mlx5 ampul/kutu
- Ranitin Film tablet (Biofarma): 150 mg ranitidin, 60 tablet/kutu
- Zandid Film tablet (Koçak): 150 mg ranitidin, 30 ve 60 tablet/kutu
- Zantac Efervesan tablet (Glaxosmithkline): 150 mg ranitidin, 14 tablet/kutu
- Zantac Şurup (Glaxosmithkline): 150 mg ranitidin/10ml, 150ml şişe/kutu

3. **Famotidin müstahzarları:**
   - Nevofam Tablet (Mustafa Nevzat): 20 mg famotidin, 60 tablet/kutu; 40 mg famotidin, 30 tablet kutu
   - Nevofam Ampul (i.m, i.v) (Mustafa Nevzat): 20mg famotidin/5ml, 5mlx2 ampul/kutu
   - Famodin Film tablet (Sandoz): 20 mg famotidin, 60 tablet/kutu; 40 mg famotidin, 30 tablet/kutu
   - Famoser Film tablet (Biofarma): 20 mg famotidin, 60 tablet/kutu; 40 mg famotidin, 30 tablet/kutu
   - Duovel Film tablet (Sanovel): 20 mg famotidin, 60 tablet/kutu; 40 mg famotidin, 30 tablet/kutu
4. **Nizatidin müstahzarları:**
   - Axid Kapsül (Fako): 150 mg nizatidin, 28 kapsül/kutu; 300 mg nizatidin, 14 kapsül/kutu
   - Axid Ampul (i.v.) (Fako), 100 mg nizatidin/4ml, 4mlx5 ampul/kutu

II. PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ

1. **Omeprazol müstahzarları:**
   - Eselan Flakon (i.v. infüzyon) (Dem): 40 mg omeprazol, 1 flakon/kutu
   - Demeprazol Kapsül (Deva): 20 mg omeprazol, 14 kapsül/kutu
   - Omeprazid Kapsül (Nobel): 20 mg omeprazol, 14 kapsül/kutu
   - Omeprol Kapsül (Sandoz): 20 mg omeprazol, 14 kapsül/kutu
2. **Lansoprazol müstahzarları:**
   - Degastrol Mikropellet kapsül (Deva): 15 mg lansoprazol, 30 kapsül/kutu; 30 mg lansoprazol 14 ve 28 kapsül/kutu
   - Lansor Mikropellet kapsül (Sanovel): 15 mg lansoprazol, 30 kapsül/kutu; 30 mg lansoprazol 14 ve 28 kapsül/kutu
   - Lansozol Mikropellet kapsül (Sandoz): 15 mg lansoprazol, 30 kapsül/kutu; 30 mg lansoprazol 14 ve 28 kapsül/kutu
   - Lansoprol Enterik kaplı mikropellet kapsül (Nobel). 15 mg lansoprazol, 30 kapsül/kutu; 30 mg lansoprazol 14 ve 28 kapsül/kutu
   - Helikol Mikropellet kapsül (Zentiva): 15 mg lansoprazol, 30 kapsül/kutu; 30 mg lansoprazol 14 ve 28 kapsül/kut
   - * Kombine müstahzarlar:
   - Helipak Tedavi Paketi (Actavis): Her bir blister 500 mg Klaritromisin film tablet (2 adet)+ 30 mg Lansoprazol enterik kaplanmış mikropellet kapsül (2 adet)+ 1000 mg Amoksisilin tablet (2 adet) içerir, 7 ve 14 Blister/kutu
   - Trio Tedavi Paketi (Deva): Her bir blister 500 mg Klaritromisin film tablet (2 adet)+ 30 mg Lansoprazol enterik kaplanmış mikropellet kapsül (2 adet)+ 1000 mg Amoksisilin tablet (2 adet) içerir, 7 ve 14 Blister/kutu
3. **Pantoprazol müstahzarları:**
   - Gastrazol-L Flakon (i.v) (Mustafa Nevzat): 40 mg pantoprazol, 1 flakon/kutu
   - Pandev Enterik kaplı tablet (Deva): 20 mg pantoprazol 28 tablet/kutu; 40 mg pantoprazol, 14 ve 28 tablet/kutu
   - Protonex Enterik kaplı tablet (Abdi İbrahim): 40 mg pantoprazol, 14 ve 28 tablet/kutu
   - Protinum Enterik kaplı tablet (Ali Raif): 20 mg pantoprazol sodyum seskihidrat, 14 ve 28 tablet/kutu; 40 mg pantoprazol sodyum seskihidrat, 14 ve 28 tablet/kutu
4. **Rabeprazol müstahzarları:**
   - Prabex Enterik kaplı tablet (Sandoz): 20 mg rabeprazol, 14 ve 28 tablet/kutu
   - Ranex Enterik kaplı tablet (Bilim): 20 mg rabeprazol, 28 tablet/kutu
5. **Esomeprazol müstahzarları:**
   - Nexium Enterik kaplı pellet tablet (AstraZeneca): 20 mg ve 40 mg esomeprazol, her biri 14 ve 28 tablet/kutu
   - Nexium Flakon (i.v infüzyon için) (AstraZeneca): 40 mg esomeprazol, 1 flakon/kutu
   - Nexium Saşe (AstraZeneca): 10 mg esomeprazol, 28 poşet/kutu

III. PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR

- Bkz. 72. Konunun sonu.

IV. ANTASİDLER

1. **Aluminyum hidroksid müstahzarları:**
2. **Dihidroksialuminyum sodyum karbonat müstahzarları:**
   - Kompensan Tablet (Johnson and Johnson): 340 mg dihidroksialuminyum sodyum karbonat, 60 Tablet/kutu.
3. **Aluminyum fosfat müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
4. **Magnezyum oksid müstahzarları:**
   - Magnesium Quick Stick (Med İlaç): 100 g'da 34.2 g Magnezyum sitrat ve 32.8g magnezyum oksit, 20 poşet/kutu.
5. **Magnezyum hidroksit müstahzarları:**
   - Magnesie Calcinee %100 (Deva): 100 Magnezyum hidroksit, 100 g şişe/kutu.
6. **Magnezyum karbonat müstahzarları:**
   - Rennie Duo Süspansiyon (Bayer): 140 mg magnezyum karbonat, 1200 mg kalsiyum karbonat, 300 mg sodyum aljinat/10 ml, 100 ml şişe/kutu
   - Rennie Süspansiyon (Bayer): 80 mg magnezyum karbonat, 680 mg kalsiyum karbonat/ 5 ml, 100 ml şişe/kutu
   - Rennie Çiğneme Tableti (Bayer): 80 mg magnezyum karbonat, 680 mg kalsiyum karbonat içeren tablet, 48 Tablet/kutu.
7. **Magaldrat müstahzarları:**
   - Asidopan Plus Çiğneme Tableti (Turgut): 480 mg magaldrat (antasid) ve 20 mg simetikon, 30 ve 60 Tablet/kutu
   - Asidopan Süspansiyon (Turgut): 540 mg magaldrat (antasid) ve 20 mg simetikon/ 5 ml, 200 ml şişe/kutu.
   - Simelgat Plus Çiğneme Tablet (Münir Şahin): 480 mg magaldrat ve 20 mg simetikon 30 Tablet/kutu
   - Simelgat Süspansiyon (Münir Şahin): 540 mg magaldrat ve 20 mg simetikon/5 ml, 200 ml şişe/kutu.
8. **Hidrotalsit müstahzarları:**
   - Talcid Çiğneme Tableti (Bayer): 500 mg hidrotalsit, 40 Tablet/kutu;
   - Talcid Forte Çiğneme Tableti(Bayer): 1000 mg hidrotalsit, 24 Tablet/kutu;
   - Talcid Kullanıma Hazır Süspansiyon (Bayer): 500 mg hidrotalsit /5 ml, 200 ml şişe/kutu.
9. **Kalsiyum karbonat müstahzarları:**
   - Rennie Duo Süspansiyon (Bayer): 140 mg magnezyum karbonat, 1200 mg kalsiyum karbonat, 300 mg sodyum aljinat/10 ml, 100 ml şişe/kutu
   - Rennie Süspansiyon (Bayer): 80 mg magnezyum karbonat, 680 mg kalsiyum karbonat/ 5 ml, 100 ml şişe/kutu
   - Rennie Çiğneme Tableti (Bayer): 80 mg magnezyum karbonat, 680 mg kalsiyum karbonat içeren tablet, 48 Tablet/kutu.

- Magcar Forte Süspansiyon (Deva): 140 mg magnezyum karbonat, 1200 mg kalsiyum karbonat, 300 mg sodyum aljinat/10 ml, 100 ml şişe/kutu
- Magcar Süspansiyon (Deva): 80 mg magnezyum karbonat, 680 mg kalsiyum karbonat/ 5 ml, 100 ml şişe/kutu
- Magcar Çiğneme Tableti (Deva): 80 mg magnezyum karbonat, 680 mg kalsiyum karbonat içeren tablet, 48 Tablet/kutu.

10. Sodyum bikarbonat müstahzarları:

- Gaviscon Çiğneme Tableti (Reckitt Benckiser): 100 mg kuru aluminyum hidroksit jel, 500 mg aljinik asit, 25 mg magnezyum trisilikat, 170 mg sodyum bikarbonat, 60 Tablet/kutu
- Gaviscon Likit (Reckitt Benckiser): 267 mg sodyum bikarbonat , 160 mg kalsiyum karbonat, 500 mg sodyum aljinat, 200 ml şişe/kutu.

V. DİĞER İLAÇLAR

1. Sukralfat müstahzarları:

- Antepsin Tablet (Bilim): 1 g sukralfat, 60 Tablet/kutu
- Antepsin Süspansiyon (Bilim): 1 g sukralfat/5 ml, 250 ml şişe/kutu.

2. Kolloidal bizmut bileşiği müstahzarları:

- De-Nol Yutma Tableti (Genesis): 300 mg, 60 Tablet/kutu.

3. Mizoprostol müstahzarları:

- Cytotec Tablet (Ali Raif): 200 µg mizoprostol, 28 Tablet/kutu.

4. Helicobacter'i eradike eden antibakteriyel ilaç (amoksilin, klaritromisin ve metronidazol) müstahzarları:

- Bak.: Sırasıyla 17., 19. ve 23. Konuların sonu.
  Ayrıca
- Helipak Tedavi Paketi (Actavis): Her bir blister 500 mg Klaritromisin film tablet (2 adet)+ 30 mg Lansoprazol enterik kaplanmış mikropellet kapsül (2 adet)+ 1000 mg Amoksisilin tablet (2 adet) içerir, 7 ve 14 Blister/kutu
- Trio Tedavi Paketi (Deva): Her bir blister 500 mg Klaritromisin film tablet (2 adet)+ 30 mg Lansoprazol enterik kaplanmış mikropellet kapsül (2 adet)+ 1000 mg Amoksisilin tablet (2 adet) içerir, 7 ve 14 Blister/kutu

96. Konu
LAKSATİF VE PÜRGATİF İLAÇLAR

Bülent Gümüşel, Deniz Kaleli Durman ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • İnce ve Kalın Barsakta İyon Transport Mekanizmaları • İlaçların Etki Mekanizmaları • 1. Yumuşatıcı Laksatifler • Lubrikanlar • Nemlendirici İlaçlar • 2. Kitle Oluşturan Laksatifler • 3. Osmotik Laksatif–Pürgatifler • 4. Stimülan Laksatif–Pürgatifler • Bisakodil • Antrakinon Türevi Glikozidler ve Bitkisel Ürünler • Diğer Stimülan İlaçlar • 5. • Prokinetikler ve Konstipasyonda Kullanılan Diğer İlaçlar • 6. Su • Laksatif ve Pürgatiflerin Kullanılışı • Pürgatif ve Laksatif İlaçların Genel Yan Tesirleri • Müstahzar Örnekleri •

Konstipasyon (kabızlık) klinikte en sık karşılaşılan gastrointestinal bozukluklardan biridir. Toplumun yaklaşık beşte biri hayatları boyunca kronik konstipasyondan yakınmaktadır (Higgins PD ve ark., 2004; Locke III GR ve ark., 2000). Özellikle yaşlılarda, kadınlarda ve gebeliğin son aylarında görülme sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir (WGO Practise Guideline, 2007; Thompson WG ve ark., 1999).

Normal bir defekasyonun tarifinin kişiden kişiye değişkenlik göstermesi konstipasyonun tanımlanmasını zorlaştırdığı gibi, onu subjektif bir hale getirmektedir. Kabul edilen ortak görüşe göre konstipasyonun teşhisi aşağıda verilen belirtilerden 2 veya daha fazlasının bir önceki yıl içinde en az 12 hafta boyunca gözlenmesi durumunda konulabilmektedir. Bunlar "haftada üç kereden az defekasyonun gerçekleşmesi veya her dört defekasyonun en azından birinde oluşan sert ya da pütürlü bir dışkı (feçes) ya da yetersiz defekasyondan kaynaklanan gerginlik hissi veya anorektal blokaj ya da defekasyon için manuel destek ihtiyacının belirmesi" olarak özetlenebilir (Thompson WG ve ark., 1999). Yeni başlayan bir konstipasyonda, özellikle 50 yaş ve üzerindeki hastalarda veya anemi, abdominal ağrı, kilo kaybı ya da feçeste belirgin veya gizli kan gibi belirtilerin eşlik ettiği durumlarda hasta acilen malignite riski veya diğer ciddi barsak bozuklukları açısından değerlendirilmelidir (WGO Practise Guideline, 2007; Rao SSC, 2003; Dosch SA, 2002; AGA Guideline, 2000).

Konstipasyonun bir dizi hastalığın veya ilaç toksisitesinin semptomu olabileceği düşünülerek altta yatan nedene yönelik bir tedavi protokolü uygulanmalıdır (WGO Practise Guideline, 2007; Rao SSC, 2003; Tytgat GN ve ark., 2003). Konstipasyon tedavisinde hastaya öncelikle egzersiz, yeterli sıvı takviyesi ve yüksek lif içeren besinlerin tüketilmesini içeren diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri tavsiye edilmelidir (WGO Practise Guideline, 2007; Tytgat GN ve ark., 2003; Dosch SA, 2002). Ancak yaşam tarzı ve beslenme düzenindeki değişikliklerin yeterli olmaması durumunda ise laksatiflerin kullanımı düşünülmelidir. Konstipasyon tedavisinde genellikle ilk seçenek olarak kitle laksatifleri veya osmotik laksatiflerin kullanımı tercih edilmektedir. Bunların stimülan laksatifler ile birlikte kullanılması ise ikinci seçenek olarak düşünülmekte ve tedavide difenilmetan türevlerinin kullanımı antrakinon kullanımına tercih edilmektedir (WGO Practise Guideline, 2007; Tytgat GN ve ark., 2003; AGA Guideline, 2000).

Laksatifler (yumuşatıcılar) feçesin yumuşamasını sağlayan ve böylece defekasyon sırasında atılmasını kolaylaştıran ilaçlardır. Pürgatifler (katartikler) ise feçesin sulu halde kalmasını sağlayan; istem–dışı olarak hızlı bir şekilde atılmasına ve kalın barsağın boşalmasına neden olan ilaçlardır. Pürgatifler, türkçede müshil (diyare yapan) diye adlandırılır.

Genellikle pürgatif etki, laksatif etkinin şiddetlenmiş şeklidir. Bazı laksatifler (örneğin kitle oluşturanlar) zayıf etkili olduklarından fazla dozda alınsalar bile pürgatif etki oluşturamazlar. Öte yandan, pürgatif ilaçlar düşük dozda uygulandıklarında genellikle laksatif etki yaparlar. Belirtilen bu özellikler nedeniyle söz konusu ilaçları laksatifler ve laksatif–pürgatifler diye iki ana gruba ayırmak mümkündür. Bütün bu ilaçlar oral yoldan verilirler ve etkilerini ince barsak ve özellikle kalın barsakta gösterirler. Az sayıdaki bazı ilaçlar süpozituvar veya enema şeklinde rektuma uygulanır.

İnce ve kalın barsakta iyon transport mekanizmaları

İlaçların ve diğer kimyasal etkenlerin çoğunun diyare veya onun aksi olan konstipasyon yapması; kısmen ince ve kalın barsak epitelinde su ve elektrolit salgılanmasını ve/veya absorpsiyonunu sağlayan hücresel mekanizmaları ve kısmen de barsak motilitesini bozmalarına bağlıdır. Bu nedenle laksatif ve pürgatif ilaçlara değinmeden önce bu mekanizmalar üzerinde durulması uygun görülmüştür. Şurası da belirtilmelidir ki söz konusu ilaçların çoğu bu mekanizmalar üzerindeki etkileri bakımından henüz detaylı bir şekilde incelenmemişlerdir; onun için bu konudaki farmakolojik bilgilerimiz kısıtlıdır.

İnce ve kalın barsakta mukozayı örten epitel hücreleri; su ve elektrolitleri, hem salgılarlar ve hem de absorbe ederler. Şöyle ki her gün birkaç litre vücut sıvısı mukozadan barsak lümenine salgılanır ve oradan, mukozanın içinden geçen kan dolaşımına geri alınır. Böylece mukoza ile lümen arasında devamlı bir su ve elektrolit dolanımı vardır. Barsak içeriğinin dışardan su alınmasa bile seyreltilmesi (dilüsyonu) ve besin içindeki besleyici maddelerin su ile karıştırılarak daha kolay absorpsiyonu sağlanır. Bu iki fonksiyon mukoza epitel örtüsünün farklı bölümlerinde yapılır. Şöyle ki ince barsak villuslarını ve villusu olmayan kalın barsakta lümene bakan yüzü örten epitel hücreler (enterositler), esas olarak absorpsiyon yaparlar; ince ve kalın barsaktaki Lieberkühn kriptalarındaki epitel hücreleri ise esas olarak salgılama yaparlar. Elektrolitlerin ve besin sindirimi ile oluşan glukoz ve amino asidler gibi besleyicilerin absorpsiyonu ve elektrolitlerin salgılanması

büyük ölçüde aktif transportla sağlandığı halde, su daima elektrolitleri izleyerek pasif bir şekilde absorbe edilir ve salgılanır.

Diyare oluşmasında motilitenin primer olarak artmasından ziyade, barsak epiteli içinden geçen sürekli su ve elektrolit dolanımının bozulması rol oynar. Bu olayın bozulması: ya **(i)** su ve elekrolit salgılanmasının artması veya **(ii)** absorpsiyonunun azalması ya da **(iii)** ikisinin kombinasyonu şeklinde olur. Diyare yapan mikroorganizmalar da (*Vibrio cholerae* gibi) Lieberkühn kriptalarından salgılamayı stimüle ederler ve/veya epitel hücrelerin absorpsiyon mekanizmalarını bozarak ya da villusları zedeleyerek oradan olan absorsiyonu azaltırlar.

Su ve elektrolit salgılanması: Barsaklarda su ve elektrolit salgılanmasında temel olaylar, iki ana anyon olan klorürün (Cl^-) ve bikarbonatın (HCO_3^-) aktif salgılanmasıdır. Sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) kısmen bunları izleyerek ve kısmen de onlardan bağımsız şekilde salgılanırlar.

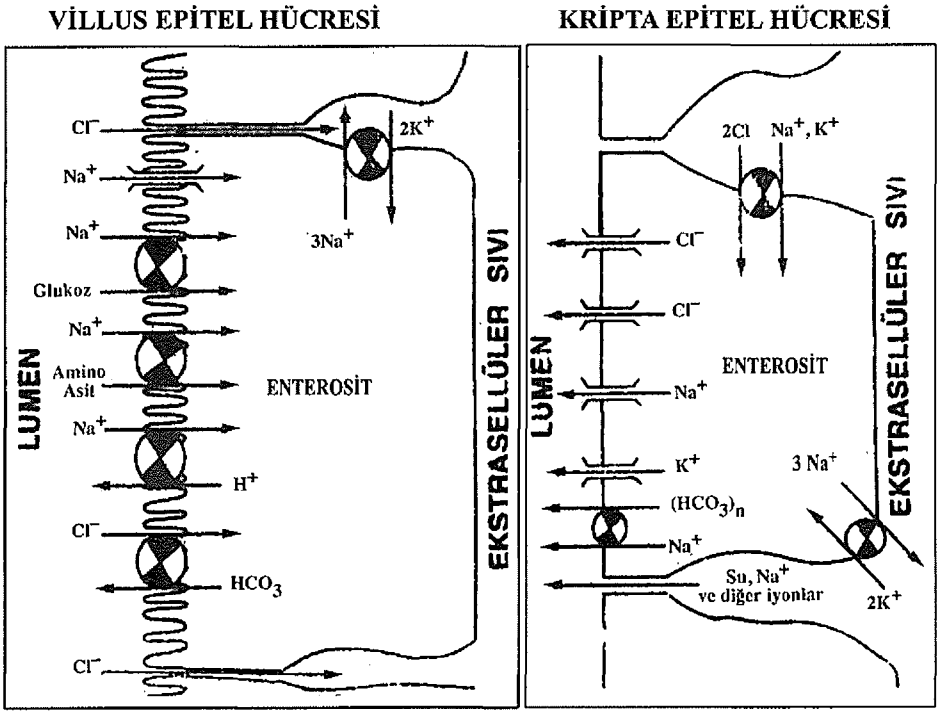
Cl^- salgılanması, yukarıda belirtildiği gibi, esas olarak ince ve kalın barsaktaki Lieberkühn kriptalarındaki epitel hücreleri tarafından yapılır. **Cl^- salgılanmasında aşağıdaki olaylar rol oynar: (i)** Enterositlerin bazolateral membranındaki Na^+ pompası (Na^+, K^+–ATPaz): İleride belirtildiği gibi esas olarak Na^+'un absorpsiyonunda baş rolü oynar. Aynı zamanda Cl^-'ün salgılanmasına indirekt katkıda bulunur; şöyle ki ileride açıklanan elektrojenik bir pompa olma özelliği nedeniyle enterositlerin içini yeterince elektronegatif yapar ve bu durum negatif yüklü klorür iyonunun hücre içinden lümene itilmesini kolaylaştırır. **(ii)** Na^+: K^+: $2Cl^-$ kotransportu: Enterositlerin bazolateral membranında yerleşmiştir ve adı geçen iyonların belirtilen oranda ekstraselüler sıvıdan enterositlere girmesini sağlar. **(iii)** Cl^- kanalları: Enterositler içindeki sAMP ve olasılıkla kalsiyum (Ca^{2+}) aracılığı ile açılan bu kanallar hücrenin lümene bakan (luminal veya diğer adıyla apikal) yüzünde yerleşmişlerdir ve Cl^-'ün 40–60 mV kadar elektronegatif olan hücre içinden lümene salgılanmasını sağlarlar.

HCO_3^- salgılanması, ileumda enterositlerin lüminal yüzündeki bikarbonata–özgü kanallar aracılığı ile ve "elektrojenik sodyum–(bikarbonat) kotransportu" ile olur (n=2 veya 3). Distal kolon epiteli ise HCO_3^-'ı, Cl^- HCO_3^- değiş–tokuşu mekanizması ile salgılar.

Barsaklarda **Na^+'un lümene salgılanması,** büyük oranda, epitel hücrelerinin arasındaki lateral hücrelerarası mesafeden ve zonula occludens'ten geçmek suretiyle olur (paraselüler yolak). **K^+** ise büyük oranda kolonun kripta hücrelerinin luminal yüzündeki K^+ kanalları içinden geçmek suretiyle aktif olarak salgılanır. İnce barsaktan kolona geçen sıvının hacmi, orta derecede artarsa kolon, feçesteki K^+ konsantrasyonunu yaklaşık 90 mM'a yükselterek ve Na^+ konsantrasyonunu ise yaklaşık 90 mM'a düşürerek feçesteki elektrolit konsantrasyonunu ayarlar. İnce barsaktan gelen sıvı kolonun ayarlama kapasitesinin üstündeyse feçes içinde, ince barsak lümenindekine yakın konsantrasyonda elektrolit (yüksek Na^+ ve düşük K^+) içeren sıvı çıkar.

Su ve elektrolit absorpsiyonu: İnce ve kalın barsak epitel örtüsü boyunca, epitel hücreleri içinden olan ve yukarıda tanımlanan salgılanma şeklinde ve pankreas ve safra salgısı şeklinde barsak lümenine her gün litrelerce sıvı gelir ve normal durumda bunun büyük bir kısmı geri alınır (reabsorpisyon). Ayrıca dışardan içecek ve yiyecek içinde alınan su ve çözüntüler (solütler) de absorbe edilir.

Ekstraselüler sıvının ana öğesi olan **Na^+ iyonu barsaklardan çeşitli mekanizmalarla absorbe edilir: (i)**



Şekil 96.1 İnce barsak villus epitel hücrelerinde ve kalın barsak yüzeyel epitel hücrelerinde elektrolit ve su **absorpsiyonuna** yönelik membranal mekanizmalar (solda). **İnce ve kalın barsakta Lieberkühn kripta hücrelerinde** elektrolit ve su **salgılamaya** yönelik membranal mekanizmalar (sağda).

TABLO 96.1
Kalın barsakta bir günde meydana gelen elektrolit ve su hareketlerinin boyutları (Fordtran, 1967)

	Kalın barsağa ince barsaktan geçen		Feçeste çıkan	
	miktar	konsantrasyon[1]	miktar	konsantrasyon
Su	600 ml	–	100 ml	–
Na^+	75 mEq	125 mEq/L	4 mEq	40 mEq/L
K^+	5 mEq	9 mEq/L	9 mEq	90 mEq/L
Cl^-	36 mEq	60 meq/L	2 mEq	15 mEq/L
HCO_3^-	44 mEq	74 mEq/L	3mEq	30 mEq/L

1. İnce barsağın son kısmının lümenindeki konsantrasyonu gösterir. **1 mEq tek değerli iyonlar için 1 mmol**'dur.

Na^+ pompası: Bu pompanın esasını teşkil eden Na^+, K^+–ATPaz 250–300 kilodalton molekül ağırlıklı bir proteindir ve enterositlerin lümene bakan membranında değil, bazolateral membranında yerleşmiştir. Birim etkinliği sırasında 3 Na^+ iyonunu hücreden mukoza interstisyel sıvısına atarken, karşılığında, 2 K^+ iyonunu oradan hücre içine alır. Bu pompa, Na^+ reabsorpsiyonunun temel direği sayılır. Şöyle ki enterositlerde intraselüler sıvının Na^+ düzeyini düşürür ve elektronegatifliğini artırır. Böylece lümene bakan yüzdeki mekanizmaların lümenden hücreye kolayca Na^+ transfer edebilmesi için zemin hazırlar. (ii) **Çeşitli besin öğeleri ile Na^+'un kotransportu:** Bunlar enterositlerin lümene bakan membranı içine yerleşmişlerdir. Bir tanesi glukoz–Na^+ kotransportudur (diğer adıyla glukozla indüklenen Na^+ transportu). Bu, lümenden glukoz ve Na^+'un absorpsiyonunda rol oynayan önemli bir mekanizmadır. Diğer bir kotransport olayı amino asidlerle indüklenen Na^+ transportudur. **(iii) Na^+–hidrojen (H^+) değiş–tokuşu:** Jejunum barsak içeriğini H^+ salgılamak suretiyle kısmen asidleştirir. Bu segmentte H^+ salgılanması, Na^+ ile değiş–tokuş yapılmak suretiyle sağlanır. Böylece lümene atılan her bir H^+ iyonuna karşılık oradan hücre içine bir Na^+ iyonu alınır. Söz konusu olay daha alt segmentlerde de olur; fakat içeriğin asidleştirilmesi mümkün olmaz. **(iv) Aldosterona bağımlı Na^+ kanalları içinden absorpsiyon:** Distal kolonda Na^+, bu şekilde absorbe edilir. Aldosteron salgılanmasının artması bu kanalların hücrelerdeki sayısını artırır ve ayrıca proksimal kolon ve hatta ileumdaki hücrelerde de Na^+'a özgü kanalların oluşmasını indükler. Bu şekildeki Na^+ absorpsiyonu amilorid ile bloke edilir.

Barsaklarda Cl^- absorpsiyonu, kısmen HCO_3^- salgılanmasına kenetli değiş–tokuş şeklinde (Cl^-/HCO_3^- değiş–tokuşu) kısmen de ondan bağımsız şekilde olur. Lümene bakan yüzde bir Na^+–Cl^- kontransport mekanizması da vardır. Cl^- kısmen paraselüler olarak pasif bir şekilde absorbe edilir.

Salgılama ve absorpsiyonun hormon ve nöromediyatörlerle düzenlenmesi: Çeşitli hormonlar,lokal hormonlar (otakoidler) ve nöromediyatörler barsak epitel hücrelerinde kendilerine özgü reseptörleri aktive etmek suretiyle elektrolit absorpsiyonunu ve salgılanmasını etkilerler.

Aşağıdaki hormonlar ve otakoidler, absorpsiyonu artırıcı (absorptif) ve/veya salgılamayı azaltıcı (antisekretuvar) etki yaparlar: glukokortikoidler, aldosteron, anjiotensin, noradrenalin. Diğer bazı endojen etkin maddeler ise absorpsiyonu azaltırlar ve/veya salgılamayı artırırlar: prostaglandinler, lökotrienler, kinin peptidler, serotonin, nörotensin, vazopresin, atriyal natriüretik faktör ve histamin.

Barsak mukozasındaki sinir uçlarından salıverilen nöromediyatörlerden esas itibariyle salgılamayı artıranlar, VİP (vazoaktif intestinal polipeptid), asetilkolin, P maddesi ve nörotensin'dir. Noradrenalin, somatostatin, nöropeptid Y ve enkefalinlerin ise esas etkileri absorpsiyonu artırma veya salgılamayı azaltma şeklindedir. Noradrenalin bu etkileri α_2–adrenerjik reseptörler aracılığı ile, enkefalinler ise delta reseptörler aracılığı ile gösterirler.

İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Sıvı parafin ve kitle oluşturan ilaçlar genellikle feçes üzerindeki fiziksel etkilerinden dolayı defekasyonu kolaylaştırırlar. Laksatif–pürgatifler ise fiziksel etkilerinden çok, ince barsak ve özellikle kalın barsak mukozasının epitel hücreleri veya sinirleri üzerindeki lokal farmakolojik etkileriyle diyare oluştururlar.

Laksatif ve özellikle pürgatif etkinin oluşmasında, ilacın ince ve kalın barsak motilitesinde yaptığı artmanın önemli rol oynadığı eskiden kabul edilirdi. Fakat in vit-ro ve in-vivo incelemeler fenolftalein, antrakinon türevleri ve hint yağından barsakta oluşan risinoleat gibi "stimülan" pürgatiflerin olağan dozda meydana getirdikleri konsantrasyonlarda barsağın kontraktilitesini ve motilitesini azalttıklarını göstermiştir. Bu ilaçlar özellikle barsak sirküler kasının tonusunu azaltmak suretiyle barsak içeriğinin ilerlemesini kolaylaştırırlar. Ancak toksik dozlarda motiliteyi artırabilirler.

Pürgatif ilaçların ortak bir özellikleri, onların aşağıda belirtilen mekanizmaların biri veya birkaçı ile barsak lümeninde **net su birikimi**ne neden olmalarıdır.

Barsaklarda su, tuz (Na^+ ve Cl^-) absorpsiyonundaki azalmanın veya su, Na^+ ve Cl^- salgılanmasındaki artmanın, özellikle bu değişmeler kalın barsakta oluşmuşsa, kolayca diyare yapması mümkündür. Normal durumda diyetle veya mukoza bezleri ve pankreas salgısı ya da safra şeklinde barsak kanalına günde 9 litre kadar su girer; bunun % 99'u ince barsaktan ve birazı da kalın barsaktan absorbe edilir; ancak %1'i (yaklaşık 100 ml) feçesle dışarı atılabilir. İnce ve kalın barsak mukozası içinden oldukça büyük boyutlarda meydana gelen su ve tuz geçişinin etkilenmesinin ve

TABLO 96.2
Çeşitli ilaçların ve diğer kimyasal etkenlerin diyare oluşturmasında rol oynayan temel etkiler[1]

Etken	Na^+, K^+–ATPaz inhibisyonu	Adenilil siklaz stimülasyonu	Mukoza zedelenmesi
Dioktil sodyum sülfosüksinat	?	+	+
Fenolftalein	+	?	+
Bisakodil	+	?	+
Hintyağı[2]	+	+	+
Antrakinonlar (emodinler)	+	?	?
Dihidroksi safra asidleri[3]	–	+	–
Kolera toksini	–	+	–
Prostaglandinler[4]	–	+	–

1. Kısmen Gaginella ve Bass (1978)'den yararlanılarak hazırlanmıştır.
2. Etkin maddesi risinoleik asid (risinoleat)'tır. Risinoleat'ın etkisi hiç olmazsa kısmen NO sentezinin stimülasyonuna bağlıdır.
3. Trihidroksi safra asidleri (kolik asid gibi) bu etkileri göstermez; dihidroksilli türevler olan dehidrokolik asid ve kenodezoksikolik asid laksatif ve pürgatif etki yaparlar.
4. Aynı zamanda barsak motilitesini artırır.

sonuçta barsak kanalında net su birikimi oluşturulmasının, laksatif ve pürgatiflerin en başta gelen etki mekanizmalarını teşkil ettiği son zamanlarda anlaşılmıştır. Laksatif ve pürgatiflerin esas etki yerini oluşturan kalın barsakta, fizyolojik koşullarda su ve iyon hareketlerinin yönü ve derecesi, bu konuda genel bir fikir vermek için Tablo 96.1'de gösterilmiştir. Günde feçesle kaybolan su miktarının 100 ml'den 200 ml'ye çıkması feçesin belirgin şekilde gevşek kalmasına neden olur. Bu değer 300 ml veya daha yukarı çıkmışsa sulu bir diyare oluşur.

İlaçların, mukoza içinden iyonların ve suyun geçişini etkileyerek barsak boşluğunda sıvı birikmesine neden olmaları başlıca iki şekilde olur:

(i) Barsak epitel hücrelerinin bazolateral membranında yerleşmiş bulunan **Na^+, K^+'a– bağımlı ATPaz'ın inhibisyonu sonucu absorpsiyonun azalması:** Bu enzim, yukarıda ayrıntılı olarak belirtildiği şekilde Na^+'un barsak lümeninden, mukozadaki kapilerlerden geçen kana aktif transportla taşınmasını sağlar; Cl^- ve su bu iyonu pasif olarak izler. Fenolftalein, bisakodil, dantron ve emodinler esas olarak bu enzimi inhibe ederek pürgatif etki oluştururlar. Kalp glikozidleri de bu mekanizmayı inhibe ederler, fakat ince barsaktan önemli ölçüde absorbe edildikleri için kolona yeterli konsantrasyonda erişemezler ve genellikle diyare oluşturmazlar.

(ii) Gene barsak epitel hücrelerinde bulunan **adenilil siklazın aktivasyonu sonucu salgılanmanın artırılması:** Bu enzimin aktivasyonu sonucu epitel hücrelerinde oluşan siklik AMP, Na^+ ve Cl^-'ün aktif transportla mukozadan lümene salgılanmasını sağlar; bunları izleyerek su da salgılanır. Bu enzimi güçlü bir şekilde aktive eden bir madde, **kolera toksini**dir; toksin adenilil siklazın aktivasyonuna aracılık eden stimülatör düzenleyici proteini (G_s'yi) adenilribozilleyip sürekli aktif duruma sokarak enzimi stimüle eder. Diğer bazı bakteriyel enterotoksinler, risinoleik asid ve ilaç olarak verilen veya mukozada oluşan prostaglandinler de adenilil siklazı stimüle ederek diyare oluştururlar.

Stimülan pürgatiflerin barsakta net su birikimi yapmalarına yol açan **diğer bir mekanizma** onların mukoza epitel hücrelerinin **sitoplazma membranını zedelemeleri** ve mukozanın absorpsiyon kapasitesini bu nedenle düşürmeleridir. Çeşitli ilaçların diyare oluşturmasına, temel etki mekanizmalarının katkısı Tablo 96.2'de belirtilmiştir.

Kimyasal etkenlerin pürgatif etki oluşturmalarında, onların barsak mukozasında prostaglandin sentez ve salıverilmesini artırmaları da rol oynayabilir. Barsak salgısını artıran diğer bir endojen madde olan VİP salıverilmesinin artırılması da pürgatif etkiye katkıda bulunabilir. Magnezyum sülfatın barsakta kolesistokinin (CCK) salıverilmesini artırmak suretiyle etki yaptığı ileri sürülmüştür; fakat Ca^{2+} ve amino asidler gibi CCK salıverilmesini daha güçlü bir şekilde artıran maddelerin diyare oluşturmaması bu iddiayı desteklemez. Ayrıca, kalın barsak mukozasında nitrik oksid (NO) sentezinin artırılmasının da diyareye neden olduğu, risinoleat, emodinler ve magnezyum sülfat ile deney hayvanların da gösterilmiştir. NO hücrelerde solübl guanilat siklazı aktive eder.

İçmecelerde veya tuzlu su lavajı denilen yöntemde yapıldığı gibi ince ve kalın barsağın absorpsiyon kapasitesinin üstündeki hacimde su, kısa bir süre içinde (1–2 saat içinde 1.5–3 litre) içilirse pürgatif etki yapabilir.

Laksatif ve pürgatif ilaçlar, etki mekanizmalarına ve etki şiddetine göre aşağıda altı grup halinde sunulmuşlardır. Bunların adları ve örnekleri Tablo 96.3'te gösterilmiştir.

1. YUMUŞATICI LAKSATİFLER

Bu gruptaki **ilaçlar lubrikanlar (kaydırıcılar) ve nemlendiriciler** olmak üzere iki alt–grupta toplanırlar. Lubrikanlara örnek, sıvı parafin ve benzeri ilaçlardır. Olağan dozlarda etkileri 1–3 günde ortaya çıkar; diyare oluşturmaksızın feçesi sadece yumuşatırlar.

Lubrikanlar

Sıvı parafin: Petrolün distilasyonu sonucu elde edilen sıvı hidrokarbonların karışımından ibarettir. **Mineral yağ** veya **sıvı vazelin** diye de adlandırılır.

Gastrointestinal kanaldan sindirilemez; absorpsiyonu hiç denilecek kadar az olduğundan barsak lümeninde kalır. Böylece kalın barsağa erişir, orada feçesi ve mukoza yüzeyini yağlar. Sonuçta feçesin atılmasını kolaylaştırır. Sıvı parafin bu yüzeysel esas etkisi yanında, feçesin kitlesi içine emülsiyon şeklinde sokulmak suretiyle onun yumuşamasını da sağlar. Oral yoldan başka, enema şeklinde rektal yoldan da verilebilir.

Sıvı parafinin barsakta emülsiyon haline geçmesi, sürfaktan etkili nemlendirici laksatifler tarafından hızlandırılır ve böylece, absorpsiyonu artırılır. Son etkileşme nedeniyle sıvı parafinin belirtilen ilaçlarla birlikte kullanılması tavsiye edilmez.

Sıvı parafin A, D, E ve K vitaminleri gibi yağda çözünen vitaminler için iyi bir çözücü olduğu için onların absorbe olmadan kendisiyle birlikte barsaktan atılmasına neden olur. Uzun süre devamlı kullanıldığında bu vitaminlere bağlı eksiklik belirtileri oluşmasını kolaylaştırır.

Defekasyon dışında anüsten dışarı sızması hastayı rahatsız eden bir özelliğini teşkil eder. Ayrıca anal bölgede kaşıntıya neden olabilir.

Diğer sıvı hidrokarbonlar gibi yutulurken oldukça kolay bir şekilde akciğerlere aspire edilebilir ve lipid pnömonisi yapabilir. Bu durum, daha ziyade yaşlılarda ve küçük çocuklarda ve özellikle gece yatarken alındığında ortaya çıkabilir. Geğirme sonucu özafagusa geçen ilaç da bu yan tesiri oluşturabilir. Barsaktan çok az miktarda absorbe edilen sıvı parafin, barsak mukozası, karın lenf düğümleri, karaciğer ve dalakta partiküller halinde tutulur; bu ilaç uzun süre kullanıldığı takdirde oralarda semptom vermeyen yabancı cisim reaksiyonuna (parafinoma'ya) neden olur.

Sıvı parafin, olduğu gibi veya emülsiyon haline getirilmiş preparatı şeklinde kullanılır. Bu ilaç, anorektal cerrahi girişimlerden sonra hastanın ıkınmadan, kolayca defekasyon yapması için tercih edilir. Uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. Üç yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir.

Arachis (yerfıstığı) yağı: Bu yağı içeren lavmanlar sertleşmiş feçesi kayganlaştırıp yumuşatarak defekasyon işlemini başlatır. Rektal olarak uygulanan lavmanı kullanılmadan önce ısıtılmalıdır. Türkiye'de preperatı pazarlanmamıştır.

Diğer lubrikanlar: Zeytinyağı, pamuk yağı ve benzeri sıvı bitkisel yağlar, aç karna bir kerede 30 ml veya daha yüksek miktarlar da içilirlerse, yağın ancak bir kısmı ince barsakta sindirilir; kalanı absorbe edilmeden kalın barsağa geçer ve laksatif etki yapar.

Nemlendirici ilaçlar

Bunlar **anyonik sürfaktan (yüzey aktif)** maddelerdir. Yüzey gerilimini düşürerek, barsak suyu ile yağların feçes kitlesi içine kolayca nüfuz etmesini sağlarlar ve böylece feçesin yumuşak kalmasına neden olurlar. Epitel hücrelerinde adenilil siklazı aktive ederek barsak lümenine tuz ve su salgılanmasını artırabilirler; yüksek dozda, bu hücreler üzerinde zedeleyici etki yapabilirler.

Laksatif ilaç olarak eskiden sık kullanılan sıvı parafinin yerini almışlardır. Etkileri, alınmaya başlandıktan sonra 1–2 gün içinde belirgin duruma gelir. Bu grupta **dokuzat sodyum** (dioktil sodyum sülfosüksinat), **dokuzat potasyum** (dioktil potasyum sülfosüksinat) ve **dokuzat kalsiyum** (dioktil kalsiyum sülfosüksinat) bulunur. Oral yoldan kullanılırlar; barsaktan kısmen absorbe edilirler ve karaciğerden geçerken safra içinde itrah edilirler. Yan tesiri en az olan laksatif ilaçlardandır; ancak etkinlikleri düşüktür.

Dokuzat kalsiyum'un günlük dozu oral yoldan 240 mg'dır. Dokuzat sodyum ise bölünmüş dozlarda olmak üzere günde 50-300 mg oral yoldan verilir, bazı durumlarda günde 500 mg'a kadar doz yükseltilebilir. Çocuklar için tavsiye edilen doz günlük maks. 150 mg'dır BNFC'nin tavsiyesine göre; 6 ay-2 yaş arasındaki çocuklarda günde 3 kez 12.5 mg'lık doz; 2-12 yaş arasındaki çocuklarda günde 3 kez 12.5-25 mg'lık doz; 12 yaşın üzerindeki çocuklarda ise yetişkin dozu verilebilir. Dokuzat tuzlarının etkisi 12-72 saat içinde gözlenir. Abdominal radyolojik işlemlere yardımcı olarak kullanıldığında 400 mg'lık dozu baryumlu yemekle birlikte verilir. Ayrıca rektal yoldan enema şeklinde 120 mg'lık dozda verilebilir, etki genellikle 5-20 dak. içinde gözlenir. Dokuzat sodyum ayrıca kazantranol, dantron ve senna gibi antrakinon stimülan laksatifler ile birlikte uygulanmaktadır.

Dokuzatlar sıvı parafin gibi diğer ilaçların gastrointestinal kanaldan uptake'ini artırabilirler, bu yüzden birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer antrakinon laksatifleri ile birlikte kullanımı sözkonusu ise antrakinonların dozunun azaltılması gerekebilir. Ayrıca aspirin ile eş zamanlı verildiğinde gastrointestinal mukozadaki advers etki insidansını artırabileceği öne sürülmüştür.

2. KİTLE OLUŞTURAN LAKSATİFLER

Gastrointestinal kanalda sindirilmeyen ve absorbe olmayan bitkisel kaynaklı heterojen polisakkaridlerdir. Fizikokimyasal bakımdan hidrofilik kolloidlerdir; su ile temas ettiklerinde su tutarak şişerler ve kitleleri artar. Oral yoldan alındıklarında bu durum gastrointestinal kanal içinde meydana gelir; böylece feçesin yumuşak kalmasını sağlarlar. Laksatif etkilerinin tam olarak ortaya çıkması tedavinin 2. veya 3. günlerinde olur. Bu tür maddelere eczacılıkta **müsilaj** adı da verilir. Laksatif olarak sık kullanılan ilaçlardır. Paradoksik olarak kronik sulu diyare olgularının tedavisi için de kullanılırlar. Bu durumda feçesin suyunu ve safra asidlerini şekilli bir kitle halinde tuttuklarından defekasyon sıklığını azaltırlar ve feçesin niteliğini düzeltirler.

Kitle oluşturan laksatiflerin etkisi geç başlamakla birlikte (yaklaşık 72 saat) kişide var olan gaz, şişkinlik ve kramp gibi semptomları şiddetlendirebilir. Kademeli ola-

rak dozlarının artırılması sözkonusu bu etkilerin şiddetini azaltabilir.

Feçesin kitlesini artıran laksatifler kolostomi, ileostomi, hemoroid, anal fissür, divertikül hastalığına eşlik eden kronik diyare ve iritabl kolon sendromu olan hastaların tedavisinde, ayrıca yardımcı tedavi olarak ülseratif kolite yararlıdır. Kitle oluşturan laksatifler mutlaka yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdırlar aksi takdirde barsak tıkanmasına neden olabilirler.

Metilselüloz: Selülozdan elde edilen yarı-sentetik bir ilaçtır. Laksatif veya antidiyareik müstahzarların içinde kullanılırlar. Dijital glikozidlerinin ve salisilatların barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar. Türkiye'de pazarlanmış bir preperatı bulunmamaktadır.

Psyllium tohumları ve saflaştırılmış kolloidi: Plantago türü (ispaghula) bitkilerini tohumu, müsilaj niteliğinde bir madde olan hemiselülozdan zengindir. Tohumun toz edilmiş şekli veya tohumdan elde edilen saflaştırılmış hidrofilik kolloid laksatif olarak kullanılır. Bu madde feçes içindeki safra asidlerini ve kolesterolu tutar; onların itrahını artırır.

Sözkonusu ilaçlar toz halinde veya granüller halinde hazırlanmışlardır. Kullanılacakları zaman bir bardak su içinde karıştırılmak suretiyle alınırlar. Susuz alınmaları halinde yutulmaları zordur ve özofagusta şişerek takılabilirler. Birlikte fazla miktarda su içilmesi laksatif etkilerini artırır. Psylium (Plantago) tohumlarının saflaştırılmış kolloidi hiperkolesterolemi olgularında düşük dansiteli lipoprotein düzeyini düşürebilir.

Kalsiyum polikarbofil: Lifli yapıya sahip sentetik poliakrilik asid/divinil glikol polimeridir. Midede molekülündeki $Ca2^+$, H^+ ile yer değiştirerek, su çeken polikarbofilik aside dönüşür. Absorbe edilmez. Su çekerek ileri derecede şişer. Oral yoldan günde 1–4 g alınır. Laksatif etkisi 1–3 günlük bir uygulamadan sonra ortaya çıkar. En az bir bardak su ile alınmalıdır. Toz şeklindeki müstahzarları yeterli miktarda su ile alınmazsa boğaz veya özofagusta takılabilir, solunum veya yutma güçlüğü olanlara verilmemelidir.Türkiye'de pazarlanmış bir preperatı bulunmamaktadır.

Agar: Alg grubu deniz yosunlarının çeşitli türlerinden elde edilen kurutulmuş hidrofilik bir kolloiddir. Toz halindeki preparatları su ile karıştırılarak alınırlar. Ayrıca jel şeklinde yarı–katı preparatları da bulunur; bunlar fenolfaleinle kombine edilebilirler.

Kepek: Buğday ununun kepeği, su ile karıştırılıp bulamaç şeklinde veya kepekten yapılmış granül ya da bisküvi şeklinde laksatif olarak kullanılır. Bayağı kepek, yemeklerden önce 1–2 çorba kaşığı dolusu miktarında alınır. Feçesin kitlesini artırarak atılmasını kolaylaştırır.

Diğerleri: Sterculia gom'u ekstreleri (Normacol), **guar gomu** ve Astragalus türü bitkilerden elde edilen kitre zamkı (tragacanth)'dan çıkarılan basorin kitle oluşturan laksatiflerin diğer örnekleridir.

3. OSMOTİK LAKSATİF–PÜRGATİFLER

Katyon ve/veya anyon kısmı gastointestinal kanaldan absorbe edilmeyen veya düşük oranda absorbe edilen tuzlar veya organik maddelerdir. Barsakta absorbe edilmeden kalan ilaç, beraberinde su tutarak feçesin sulu kalmasına neden olur ve ayrıca, barsak çeperinin gerilmesi sonucu motiliteyi artırır.

Osmotik etkili ilaçlar, oral yoldan uygulananlar arasında **en çabuk etki yapan pürgatiflerdir**; alındıktan 2–3 saat sonra sulu diyare oluşturarak barsakları temizlerler. Aç karna ve fazla miktarda su ile birlikte alınmaları etkinin daha çabuk başlamasını sağlar. Başlıcaları **magnezyum tuzları** (magnezyum sülfat, magnezyum sitrat, magnezyum oksid ve hidroksid), **sodyum tuzları** (sodyum sülfat, sodyum fosfat, sodyum difosfat, sodyum bikarbonat), **potasyum sodyum tartrat, gliserol, sorbitol, mannitol, laktuloz** ve **makrogoller**'dir. Magnezyum tuzları barsağın hızla boşaltılmasını gerektiren durumlarda yararlıdır. Fosfatlı lavmanlar radyolojik, endoskopik ve cerrahi girişimden önce barsakların boşaltılmasında kullanılır.

Magnezyum sülfat; genellikle toz halindeki bir dozluk ilacı (5–10 g) büyük bir bardak dolusu su içinde (250 ml) çözmek suretiyle oral yoldan kullanılırlar. % 25–50'lik solüsyon şeklinde önceden hazırlanabilir. Magnezyum barsaktan ortalama % 20'ye varan bir oranda absorbe edilebilir; fakat sağlıklı kimselerde böbreklerden hızlı itrah edildiği için kandaki magnezyum konsantrasyonundaki yükselme belirgin olmaz.

Magnezyum sitrat; magnezyum oksidi, sitrik asid ve potasyum bikarbonat ile karıştırarak efervesan toz, ya da gazoz şeklindeki solüsyon halinde hazırlanabilir.

Magnezyum bileşikleri (özellikle magnezyum oksid ve hidroksid) düşük dozda laksatif olarak da kullanılabilirler.

Sodyum sülfat; osmotik etkili bir laksatiftir. Oral yoldan günde 5-10 g uygulanmaktadır. Ayrıca yüksek molekül ağırlıklı bir makrogol içeren dilüe solüsyonu tetkik veya cerrahi girişim öncesi hızlı barsak boşaltılmasının istendiği durumlarda kullanılabilir. **Sodyum fosfatların solüsyonu** enema şeklinde rektuma uygulanabilir.

Sodyum tuzları, düşük sodyum diyeti uygulanan konjestif kalp yetmezliği hastaları ile hipertansiyonlularda kontrendikedirler; aşırı sodyum yüklenmesi sonucu hastalığı kötüleştirirler ve tedaviye rezistans geliştirirler. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ise magnezyum ve potasyum tuzları alındığında tehlikeli derecede hipermagnezemi (SSS depresyonu ve iskelet kaslarının gevşemesi) ve hiperkalemi gelişebilir.

Gliserol (Gliserin): Hiperosmotik bir laksatiftir. Konstipasyonda rektal yoldan süpozituvar veya tek dozluk solüsyonlar şeklinde defekasyonu başlatmak için kullanılabilir. Genellikle 15-30 dak içinde etkisini gösterir. Gliserol'ün osmotik laksatifler sınıfında yer almasına rağmen lokal iritasyon yapıcı, ayrıca lubrikan ve feçesi yumuşatıcı etkisi de vardır. Gliserol (erişkinler için 3 g, bebek ve çocuklarda 1–1.5 g) içeren süpozituvarların rektuma uygu-

lanması kısmen lubrikan etkisi sonucu ve kısmen de lokal stimülan etkisi sonucu defekasyonu kolaylaştırabilir.

Sorbitol: Oral veya rektal uygulama sonrasında gastrointestinal kanaldan çok az absorbe edilen bir polihidroksilli alkoldür. Hiperosmotik bir laksatiftir. Yapıca mannitol'un izomeridir. İlaç endüstrisinde şeker veya glukoz yerine tadlandırıcı olarak kullanılır. Tatlılık derecesi şekerin yarısı kadardır. Konstipasyonda osmotik etkili bir laksatif olarak oral veya rektal yoldan uygulanabilir; 20 ile 50 g arasındaki dozları önerilmektedir. Sorbitol ve laktuloz opioidler ve vinkristin'in neden olduğu konstipasyonda, yaşlılarda görülen konstipasyonda, ve idiyopatik kronik konstipasyonda eşit derecede etkilidir. Genellikle 15-30 ml dozlarda (gereksinim halinde bölünmüş dozlarla olmak koşuluyla günde 60 ml'ye kadar doz artırılabilir) geceleri verilmek üzere % 70'lik solüsyonları şeklinde kullanılır. Sorbitol'ün 24-48 saate kadar etkileri gözlenmeyebilir.

Mannitol: Gastrointestinal kanaldan az miktarda absorbe edilen bir polihidroksilli alkoldür. Sorbitolun izomeridir. Yüzde 20'lik hiperosmotik solüsyonu 500 ml dozunda oral yoldan verilebilir; 1/3 oranında meyve suyu ile karıştırılabilir. Barsak kanalından su ve tuz salgısını artırarak ve onların absorpsiyonunu engelleyerek pürgatif etki yapar. Kolonu baryum eneması ile incelemeden önce kolonun temizlenmesi amacıyla kullanılır. Kolonda fermentasyona uğrayarak gaz (hidrojen) oluşturur. Biriken gazın kolonu patlatması sonucu, kolon yırtılmasına neden olabileceği bildirilmiştir.

Laktuloz: Galaktoz ile laktozun oksijen köprüsü ile birleştirilmesi suretiyle elde edilen sentetik bir disakaridir; doğal bir disakarid olan laktoz'a benzer. Laktozdan önemli bir farkı, ince barsak epitel hücrelerinin fırçalı (apikal) yüzünde yerleşmiş olan disakkaridaza dayanıklı olması ve onunla parçalanmamasıdır. Bu nedenle kalın barsağa kadar değişmeksizin ulaşır ve orada kolon florasındaki mikroorganizmaların salgıladığı enzimlerle hızlı bir şekilde fermentasyona uğrar ve esas olarak laktik asid ve düşük miktarlarda da asetik asid ve formik asid oluşturur.

Laksatif etkisinin, asetik asidin ve laktik asidin kalın barsağın peristaltik hareketlerini stimüle etmesine ve/veya osmotik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Laksatif olarak, ml'de 670 mg laktuloz içeren şurup şeklinde, bebeklerde ve küçük çocuklarda günde 2 kez 2.5 ml (1.66 g) ve erişkinlerde günde 2 kez 15 ml (10.05 g) oral yoldan verilir. Etkisinin başlaması 48 saati alabilir.

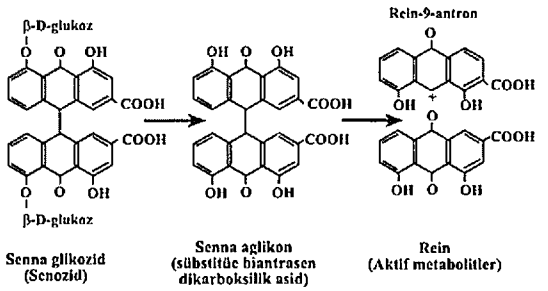
Kalın barsakta pH'yi düşürmesi protein rezidülerinden amonyak oluşturan kolonik bakterilerin sayısını azaltır. Ayrıca kolonik bakteriler içine amonyak alımını (uptake'ini) artırarak feçesle azot kaybını artırır ve amonyak absorpsiyonunu önemli ölçüde azaltır. Amonyak absorpsiyonunu azaltmasında, kolon pH'sini düşürmesinden ziyade sonuncu etkisinin önemli olduğu anlaşılmıştır. Neomisin ile birlikte verildiğinde kolonik azot metabolizması üzerinde daha güçlü etki yapar. Bundan dolayı, karaciğer komasına yol açan hiperamonemiye bağlı ensefalopatinin tedavisinde de kullanılır. Bu endikasyonda yüksek dozda (günde 3 kez 50 ml veya daha fazla) verilir.

Laktitol monohidrat (Beta–galaktosido–sorbitol): Laktulozun galaktoz–sorbitol analoğudur; onun gibi bir disakariddir. Tadı laktulozunkinden daha iyidir. Toz halinde kullanılır; bu nedenle sıvı şekilde kullanılan laktuloza göre daha kolay taşınır. Konstipasyon tedavisinde laksatif olarak başlangıçta günde bir kez oral yoldan 20 g verilir ve sonra günlük doz 10 g'a indirilebilir. Hepatik ensefalopati tedavisinde üç keze bölünmek suretiyle günde ağızdan 500–800 mg/kg dozunda verilir. Laksatif etki mekanizması sorbitolunkine benzer.

Polietilen Glikol-Elektrolit Solüsyonları (PEG), Makrogoller; Uzun zincirli polietilen glikollerin (PEG'ler; molekül ağırlıkları yaklaşık 3350Da) absorpsiyonu zayıftır ve PEG çözeltileri yüksek osmotik özelliklerinden dolayı lümende tutulurlar. PEG'lerin elektrolit içeren sulu çözeltileri yüksek hacimlerde kullanıldıklarında etkin bir pürgatif etki oluştururlar. Bu nedenle radyolojik, cerrahi, ve endoskopik girişimler öncesinde kolonun temizlenmesinde yaygın olarak kullanılan oral sodyum fosfat tuzlarının yerini almışlardır. Genellikle her 10 dak'da bir 250ml'lik çözeltisi toplamda 4L olana kadar veya rektal effluent berrak olana kadar uygulamaya devam edilir. Barsak duvarında iyonların net transferinden kaçınmak için bu preperatlar sodyum sülfat, sodyum bikarbonat, sodyum klorür, ve potasyum klorür'ün izotonik karışımlarını içermektedir. PEG moleküllerinin osmotik aktivitesi eklenen suyun tutulmasını sağlarken, elektrolit konsantrasyonu ise neredeyse hiç iyonik kaymanın olmasını temin etmektedir.

4. STİMÜLAN LAKSATİF–PÜRGATİFLER

Barsak mukozası üzerinde tahriş edici etki yaparlar. Bazılarının temas ettikleri yerde duyusal sinir uçlarını, sirküler ve longitüdinal düz kas tabakaları arasında yer alan



Şekil 96.2. Senna glikozid'in (senozid'in) yapısı (solda), ince barsakta glikozid hidrolizi ile senna aglikon'a (sübstitüe biantrasen dikarboksilik asid'e) dönüşümü ve bir aglikon molekülünden kalın barsakta aktif senna emodinler olan rein–9–antron (sağda yukarıda) ve rein'in (sağda aşağıda) meydana gelmesi.

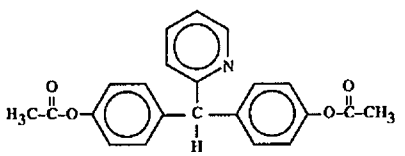
parasempatik gangliyon hücrelerini (Auerbach pleksusunu) ve direkt olarak düz kasları stimüle etmek suretiyle barsak motilitesini hızlandırdıkları ve itici kasılmaları güçlendirdikleri ileri sürülmüştür. Giriş kısmında belirtilen enzimler üzerinden oluşan etkileri ve mukoza epitel hücreleri üzerindeki toksik etkileri nedeniyle suyun absorpsiyonunu azalttıkları ve salgılanmasını artırdıkları gösterilmiştir. Bazılarının, in vitro barsak preparatlarında motiliteyi artırmadıkları, hatta barsakta gevşeme yaptıkları saptanmıştır. Bu grup ilaçlara, pek uygun gözükmeyen bir adlandırma ile **temas laksatif–pürgatifleri** adı da verilir.

Stimülan laksatifler arasında difenilmetan türevleri olan **bisakodil, sodyum pikosülfat** ve antrakinon türevi olan **sinameki** ve **dantron** bulunur. Karsinojenik olasılığı ve genotoksisite kanıtları bulunduğu için, dantronun endikasyonları kısıtlıdır. Kaskara (bir antrakinon türevi) ve hint yağı gibi güçlü stimülanlar artık pek kullanılmamaktadır. Dokuzat sodyum olasılıkla hem stimülan hem de nemlendirici olarak etki göstermektedir. Gliserol süpozituvarları, gliserolün hafif iritasyon yapıcı etkisinden dolayı rektal stimülan olarak kullanılmaktadır.

Bu grupta bulunan ilaçlar yapıları ve olasılıkla etki mekanizmaları bakımından oldukça fazla farklılık gösterirler. Purgatif etkileri alındıktan **genellikle 6–12 saat sonra başlar** (hint yağı hariç). Olağan dozda verildiklerinde sulu bir diyareden ziyade, yumuşak veya yarı–sıvı feçes çıkmasına neden olurlar. Hint yağı ise **2–3 saat içinde** başlayan sulu bir diyare oluşturur ve barsakları tamamiyle boşaltabilir.

Bisakodil

Kimyasal yapısı bakımından difenilmetan türevi (difenolik) bir laksatif–pürgatiftir. Suda az çözünür. Etki yeri olan kalın barsağa ulaşması kısmen, dolaylı bir şekilde olur. Bu ilaç oral yoldan alındığında ince barsaktan büyük ölçüde absorbe edilir; karaciğerde glükuronat konjügatı şekline dönüştürülerek safra içine itrah edilir. Bisakodil glükuronat, polar bir bileşik olduğundan ince barsakta absorbe edilmez ve kalın barsağa erişir. Orada mikrofloradaki bakteriler tarafından hidroliz edilerek serbest (etkin) bisakodil haline geçer.



Bisakodil

Mide mukozası üzerindeki tahriş edici etkisi nedeniyle oral yoldan enterik–kaplamalı tablet şeklinde kullanılır; bu yoldan verildiğinde etkisi 6-12 saat içinde başlar. Diğer stimülan ilaçlardan farklı olarak süpozituvar veya enema şeklinde rektal yoldan da uygulanabilir. Süpozituvar şeklinde 15-60 dak. içinde enema şeklinde ise 5-20 dak. içinde etkisi başlar.

Konstipasyonun tedavisinde bisakodil günde 5-10 mg'lık enterik tablet şeklinde geceleri verilir. 10 mg'lık süpozituvar veya enema şeklindeki preperatları ise sabahları uygulanmaktadır. Barsakların boşaltılması amacıyla 10-20 mg'lık dozu oral yoldan verilir, ertesi sabahta 10 mg'lık süpozituvar uygulanır. Konstipasyonda 10 yaşın altındaki çocuklarda rektal olarak 5 mg bisakodil sabahları uygulanabilir, 4 yaşın altındaki çocuklarda ise alternatif olarak geceleri 5 mg'lık doz oral yoldan verilebilir. Barsakların boşaltılması için işlemden bir önceki gece 5mg doz oral yoldan, ertesi sabahta 5 mg'lık doz rektal yoldan uygulanır. 10 yaşın üstündeki çocuklara yetişkin dozu verilebilir.

Enterik–kaplamalı tablet şeklinin erken olarak midede açılmasını önlemek için, hasta bisakodil'i antasid veya sütle birlikte almamalı, bisakodil bunlardan en az bir saat arayla alınmalıdır. Kolonun radyografik incelenmesi öncesinde tannik asid içeren bisakodil kompleksi (bisakodil tanneks) baryum sülfat eneması ile birlikte uygulanmaktadır. Rektal yolla uygulamada kalın barsak üzerindeki tahriş edici etkisinden dolayı tenezm ve proktitis gözlenebilir. Bisakodil ve diğer laksatif stimülanlar kolik veya kramp gibi abdominal rahatsızlıklara neden olabilirler. Uzun süreli veya aşırı doz kullanımı başta K^+ olmak üzere aşırı elektrolit ve su kaybıyla birlikte diyareye neden olabilir ayrıca atonik fonksiyonsuz bir kolonun oluşma ihtimali de sözkonusudur. Bu nedenle aralıksız >10 gün kullanımı önerilmemektedir.

Sodyum pikosülfat: Konstipasyonun tedavisinde ayrıca cerrahi girişimler veya tetkikler öncesinde barsak temizliğinde kullanılan, bisakodil benzeri, difenilmetan türevi stimülan bir laksatiftir. Kolondaki bakteriler ile aktif formuna parçalanır, ve böylece etkisini lokal olarak gösterir. Oral yoldan uygulandığında genellikle etkisini 6-12 saatte gösterir, ancak barsak temizliğinde magnezyum sitrat ile birlikte etkisi 3 saat içinde ortaya çıkabilir. Konstipasyonun tedavisinde genellikle geceleri yatarken günde tek doz olmak üzere oral yoldan 5-10 mg verilmektedir. 4-10 yaş arası çocuklarda günde 2.5-5 mg dozlarında geceleri verilmek üzere, 4 yaşından küçük çocuklarda ise 250 mcg/kg olacak şekilde uygulanmaktadır. Barsakların boşaltılması amacıyla 10 mg'lık sodyum pikosülfat ile birlikte verilen magnezyum sitrat sabah ve akşam olmak üzere tekrarlanarak tetkik öncesindeki gün uygulanmaktadır.

Çocuklarda doz azaltılmalıdır. Sodyum pikosülfat'ın magnezyum sitrat ile birlikte inflamatuvar barsak hastalığı olan yetişkinler ve çocukların barsak temizliğinde güvenli ve etkili bir ajan olduğu kabul edilmektedir.

Antrakinon türevi glikozidler ve bitkisel ürünler

Bu grupta **Senna (sinameki) bitkisi**nin yaprağı ve meyveleri ile bunlardan elde edilen **senozid A, senozid B** ve **senokot** adlı ilaçlar, **kaskara sagrada** (Rhamnus pushiana ağacının kabuğu), ondan elde edilen **kazantranol** adlı glikozid karışımı, Aloe bitkisinin yaprağı, onun, glikozidi olan **aloin, rubarb bitkisi**nin yaprağı ve ekstresi ve sentetik bir antrakinon türevi olan **dantron** bulunur.

Günümüzde daha çok, saf madde halindeki glikozidlerden veya glikozid karışımlarından hazırlanan müstah-

zarlar kullanılır. Bitkisel ürünlerden (droglardan) hazırlanan infüzyon, ekstre, sulu ekstre veya toz şeklindeki galenik preparatlar pek kullanılmazlar.

Bu bitkisel ürünlerde bulunan **glikozidlerin etkin kısmı,** kimyaca antrakinon türevi olan aglikon kısımlarıdır; aglikon kısımlarına ve onlardan kalın barsakta oluşan aktif metabolitlere **emodin'ler** adı da verilir (senna emodinler, aloe emodin, frangula emodin ve diğerleri gibi). Oral yoldan alındıklarında hidrofilik nitelikte ve büyük olan glikozid molekülü, ince barsakta fazla absorbe edilmeden fakat kısmen glikozid hidrolizine uğramış olarak **kalın barsağa ulaşır; orada barsak florasının mikroorganizmaları tarafından tümüyle glikozid hidrolizine uğratılarak parçalanan glikozid molekülü, karbonhidrat kısmını tamamiyle kaybeder.** Serbest kalan **aglikon kısmı** (örneğin senozidlerden oluşan **sübstitüe biantrasen dikarboksilik asid** ve diğer glikozidlerden çıkan diğer emodinler) kalın barsaktan az miktarda absorbe edilir; kalan kısmı ise mukozada temasla lokal etki yapar. Senozid A ve B'nin **aglikonları** olan sırasıyla **sennidin A ve B,** kolon mikroflorasındaki mikroorganizmaların salgıladığı enzimlerle **aktif metabolitlerine dönüştürülürler** (Şekil 96.2). Örneğin senozidlerin aglikon molekülünü oluşturan biantrasen dikarboksilik asidin C—C köprüsü kırılır ve aktif metabolitler (senna emodinler) olan **rein** (9, 10– dihidro–4,5 – dihidroksi–9, 10–diokso–2–antrasenkarboksilik asid) ve **rein–9–antron** meydana gelir. Her iki madde de kimyaca antrakinon türevidir. İnce barsakta ufak çaptaki hidroliz sonucu oluşan emodinler de oradan absorbe edilirler ve dolaşımla kalın barsağa gelip, barsak çeperinden lümene salgılanabilirler; ayrıca enterohepatik dolanıma girip ince barsağı etkileyebilirler.

Kalın barsak lümeninde oluşan aktif antrakinon metabolitleri kolonda peristaltik hareketleri stimüle ederler ve ayrıca epitel hücrelerinin Na^+, K^+ –ATPaz'ını inhibe ederek su ve elektrolit absorpsiyonunu engeller. Böylece hem kolonun (özellikle inen kolon ve sigmoidin) motorik etkinliğini artırarak ve hem de kalın barsak içeriğinin sulu ve hacimli kalmasını sağlayarak diyare yaparlar. Oral yoldan glikozid şeklinde değil de emodin şeklinde alınırlarsa, ince barsaktan kısmen absorbe edildikleri için kalın barsağa yeterli derecede yüksek konsantrasyonda ulaşamazlar ve pürgatif etkileri zayıf olur; bu durumda ince barsağı dolaysız olarak etkilerler. Pürgatif etkilerinde barsakta **NO sentezini artırmalarının** katkısının olduğu sıçanlarda yaptıkları diyarenin NO sentaz inhibitörü L–NAME ile bloke edilmesine dayanarak ileri sürülmüştür. Barsakta nitrik oksid salıveren nitrerjik sinirlerin varlığı bilinmektedir (bkz. 70. Konu). Aşırı miktarda oluşan NO barsak epitelinin permeabilitesini bozabilir.

Antrakinon türevi içeren ilaçların pürgatif etkisi, alındıktan **6–12 saat sonra** ortaya çıkar.

Sentetik bir madde olan dantron ince barsaktan absorbe edilir, dolaşan kan içinde hem ince ve hem de kalın barsağı aynı zamanda etkiler. Bitkisel ürünler, pürgatif etkilerinin şiddeti bakımından şu şekilde sıralanabilirler: Rubarb ve aloe > Senna > Kaskara, Rubarb ve aloe. Genellikle belirgin derecede kolik oluşturduklarından ilaç olarak pek kullanılmazlar.

Absorbe edilen antrakinon türevi emodinlerden vücutta oluşan **krizofanik asid** böbreklerden itrah edilir ve idrarı kahverengiye (çoğu zaman olduğu gibi idrar asidse) veya kırmızıya boyar. Uzun süre alındıklarında, kolon mukozasında melanin birikmesi nedeniyle kolonun rengi koyulaşır (melanozis coli). Bu geri-dönüşlü durum, patolojik bir belirtiye neden olmaz.

Sennozid A ve B: Bu Senna (sinameki) glikozidleri, Senna acutifoliae (Cassia senna) bitkisinin tohumlarında % 2.4–4.5, Senna angustifoliae'nin tohumlarında % 1.2–2.5 oranında bulunurlar ve bu tohumların perikarbından elde edilirler. Ayrıca ilk bitkinin kurutulmuş yapraklarında % 2.5 veya daha fazla oranda bulunurlar. Yapıca iki glukoz molekülü ile kombine olmuş sübstitüe biantrasen dikarboksilik asid'dir. A ve B şekilleri birbirinin izomeridir. Sözü edilen aglikon (diğer adıyla sennidin) molekülünde iki antrasen karboksilik asid molekülü birbirine C–C köprüsü ile birleşmiştir. Senna'da sennozid A ve B eşit miktarda bulunur; rubarb bitkisinin yapraklarında ise senozid A daha fazladır. Halen kullanılan stimülan laksatif pürgatiflerin en güçlüsü bu glikozidlerdir.

Senna ekstresi (Senokot): Senna bitkisinin tomurcuk diye de adlandırılan meyvelerinden elde edilen, kısmen saflaştırılmış ve etkisi standardize edilmiş konsantre glikozid karışımıdır. Tablet şeklinde oral yoldan ve süpozituvar şeklinde rektal yoldan kullanılır. Rektal yoldan verilişinden sonra pürgatif etkisi 1–2 saat içinde oluşur.

Senna yaprağı: Kurutulmuş Cassia senna yaprağı 0.5–2 g dozunda, suda çay gibi demlenerek ("infüzyon" yapılarak) laksatif/pürgatif olarak kullanılabilir. Bitkisel drog satıcılarında bulunur.

Senna konstipasyonun tedavisinde genellikle tablet, granül veya şurup şeklinde verilmektedir. Oral yoldan alındığında etkisi 6-12 saat içinde ortaya çıkar. Ayrıca rektal yoldan süppozituvar şeklinde de uygulanmaktadır. İngiltere'de Senna preperatlarının dozları genellikle sennozid B üzerinden hesaplanan toplam sennozid olarak ifade edilmektedir. Yetişkinlerde genellikle oral yoldan tek doz 15-30 mg gece yatarken verilmektedir. 6 yaşından büyük çocuklarda yetişkin dozunun yarısı, 2-6 yaş arasındaki çocuklarda ise yetişkin dozunun dörtte biri verilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise yetişkinlerde genellikle oral yoldan 15-30 mg doz günde 1-2 kez verilmektedir, ve sözkonusu doz toplam sennozidler üzerinden ifade edilmektedir. Tetkik öncesinde barsakların boşaltılması için işlem öncesindeki gün 130mg dozdaki sennozidler sıvı preperat şeklinde oral yoldan uygulanabilir (Daha önce İngiltere'de bu doz 72 mg olarak verilmekteydi). Saflaştırılmış sennozidler (sennozid A ve B), ve bunların kalsiyum tuzları (kalsiyum sennozid A ve kalsiyum sennozid B) senna'ya benzer şekilde kullanılmaktadır. Süte önemsiz miktarda geçtikleri için laksatif dozda, emziren kadınlara verilebilir. Pürgatif dozda senozid verilmesi, süt alan bebekte diyare yapabilir.

TABLO 96.3
Başlıca laksatif ve pürgatif ilaçlar, sınıflandırılmaları ve olağan günlük dozları

Grup	İlaç	Günlük olağan erişkin dozu Laksatif[1]	Pürgatif[2]	Farmasötik şekli
I. Yumuşatıcı laksatifler				
a) Lubrikanlar	Sıvı parafin	15–45 ml	120 ml (rektal)	Saf sıvı veya emülsiyon
b) Nemlendiriciler	Dokuzat sodyum	50–300 (500) mg	120 mg (rektal)	Kapsül, enema
	Dokuzat kalsiyum	240 mg	–	Kapsül
II. Kitle oluşturan	Metilselüloz	4–6 g	–	Toz, tablet
laksatifler	Ispagula tohumları	3.5 g (x3)	–	Toz
	Kepek	30–60 g	–	Toz
III. Osmotik laksatif	Sodyum sülfat	5-10 g	–	Toz
–pürgatifler	Magnezyum sülfat	5-10 g	–	Toz
	Magnezyum sitrat[4]	11-25 g	–	Toz
	Magnezi sütü	5–15 ml	15–30 ml	Süspansiyon
	Gliserol	–	3 g (rektal)[3]	Süpozituvar, solüsyon
IV. Stimülan laksatif	Bisakodil	5–10 mg, veya	10 mg tb akşam +	Enterik tablet,
–pürgatifler		10 mg supp. (rektal)	ertesi sabah10 mg supp (rektal)	Süpozituvar, enema
	Hint yağı[5]	4 ml	15-60 ml	Saf sıvı veya emülsiyon
	Senna (Senozid A ve B)	15–30 mg	130 mg	Tab, granül, şurup, supp.
	Senna yaprağı	–	0.5–2 g	İnfüzyon
	Fenolftalein	30–270 mg		Tablet

1. Belirtilen günlük doz ağızdan günde 1–3 kezde alınır. 2. Doz bir kezde ve başka türlü denilmemişse ağızdan alınır. 3. Bebeklerde ve 6 yaşından küçük çocuklarda 1–1.5 g. 4. Magnezyum oksid, sitrik asid ve potasyum bikarbonat içeren efervesan toz veya gazoz halinde kullanılır; belirtilen doz MgO eşdeğeridir. 5. Çocuklarda 5–15 ml; iki yaşın altında 1–5 ml.

Diğer Stimülanlar

Kazantranol: Genel özellikleri bakımından Senna'ya benzer antrakinon türevi bir stimülan laksatiftir. Kaskara sagrada'dan elde edilen saflaştırılmış glikozid karışımdır. Pürgatif etki gücü kaskaranınkine göre 10 kez daha fazladır. Genellikle bir feçes yumuşatıcı ile birlikte günde 30-60 mg oral yoldan verilir. Ciddi durumlarda günde tek doz 90 mg veya günde 2 kez 60 mg'lık doz verilebilir.

Dantron: Sentetik bir antrakinon türevidir (1,8–dihidroksiantrakinon). Glikozidlere göre daha az güçlü ve daha toksiktir. Pürgatif etkisi orta derecededir. Tablet veya solüsyon şeklinde oral yoldan alınır. Rodentlerde karaciğer ve barsak tümörü yaptığı için İngiltere'de üretici firma tarafından pazarlanmasından vazgeçilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerin de ise olası karsinojenite riskinden dolayı piyasadan çekilmiştir. Türkiye'de preperatı pazarlanmamıştır.

Hint (Kastor) yağı: Ricinus communis bitkisinin tohumlarından elde edilen, 18 karbonlu ve hidroksilli yağ asidi içeren bir trigliseridden oluşan sıvı yağdır. Trigliserid şeklinin tahriş edici etkisi yoktur, hatta göze uygulanan bazı kozmetik preparatların (taşıyıcı) sıvağı olarak kullanılır.

İnce barsakta lipaz enziminin etkisi altında sindirilir; **gliserol ve risinoeik aside** ayrışır. Pürgatif etkiden risinoleik asid sorumludur. Bu maddenin barsak mukozası üzerinde tahriş edici etkisi vardır; esas olarak ince barsağı etkiler ve epitel hücrelerinde Na^+, K^+ –ATPaz'ı inhibe ederek su absorpsiyonunu durdurur.

Hint yağı oral yoldan kullanılır. Etkisi çabuk başlar (1–3 saat içinde). Kalın barsağı iyi bir şekilde boşaltır; barsak gazlarını da çıkartır. Bu nedenle radyolojik incelemeler için hastayı hazırlamakta tercih edilir. Kişilerin bu ilaca karşı duyarlıkları oldukça geniş bir ölçüde değişiklik gösterir. Boş bir mide ile alındığında 4 ml'si ile 1-3 saat içinde laksatif etki gözlenir, ancak pürgatif etki için yetişkinlerde 15-60 ml'lik bir doz gereklidir. Bu nedenle yüksek dozda verilmelidir; pürgatif etki nedeniyle dozun kalan kısmı ayrışmadan zararsız şekilde atılacağı için, doz fazlalığı bir sorun oluşturmaz.

Lezzeti ve kokusu hoş değildir. Bu nedenle, soğutularak meyve suyu veya nane suyu içinde içirilmesi tavsiye edilir. Majistral olarak hazırlanan nane suyu içindeki emülsiyonu da kullanılabilir. Lezzeti ve kokusu düzeltilmiş müstahzarları vardır. Ucuz ve etkin bir purgatiftir.

Fenolftalein: Yapısı ve pürgatif etkisinin gücü bakımından bisakodil'e benzer. Kalın barsağı stimüle eder; ayrıca, biyokimyasal etkisiyle su absorpsiyonunu engeller ve salgılanmasını artırabilir. Epitel hücrelerinde zedelenmeye neden olabilir.

Gastrointestinal kanaldan yaklaşık % 15'i absorbe edilir. Absorbe edilen ilacın bir kısmı karaciğerde konjüge edilerek böbreklerden itrah edilir; idrar kalevi ise onu pembeye boyar. Farelerde genotoksik ve karsinojenik etkinlik gösterdiği gözlemlenmiştir; Japonya ve birçok Batı ülkesinde piyasadan çekilmiş veya satışı kısıtlanmıştır.

Jalap: Jalap bitkisinden elde edilen glikozidli reçinelerin bir karışımıdır. Güçlü stimülan etkisi nedeniyle diyareile birlikte çoğu kez şiddetli karın ağrısı yapar. Günümüzde kullanılması terkedilmiştir.

Diğerleri: Laksatif olarak satılan tüm aloe ve kaskara sagrada ürünleri yeterli bilimsel kanıtın olmaması ve potansiyel karsinojenite riskinden dolayı FDA tarafından 'OTC kullanımı için genellikle güvenli ve etkili olarak tanınmıyor' sınıfına alınmıştır.

5. PROKİNETİKLER VE KONSTİPASYONDA KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

Prokinetik ilaçlar gastrointestinal kanalın motilitesini stimüle ederler. Gastrointestinal düz kasların intrinsik motor aktivitesi otonomik innervasyon, lokal refleksler ve gastrointestinal hormonlar tarafından modifiye edilmektedir. Bu aktivite barsak içeriğinin mideden anüse taşınmasını sağlayan ve parçalanma ile sindirimi kolaylaştıran peristaltik dalgaların oluşmasına neden olur. Prokinetik ilaçlar gastrointestinal motilitenin artırılması için sözkonusu kompleks sistemin çeşitli noktalarında görev alabilirler. Metoklopramid, sisaprid, domperidon ve prokinetik özelliğe sahip diğer ilaçlar olan betanekol veya neostigmin gibi parasempatomimetikler, ve bir makrolid antibakteriyel ilaç olan eritromisin bu grupta sayılabilir.

5HT-4 reseptör agonistleri: Prukaloprid prokinetik etkili seçici bir serotonin 5HT4 reseptör agonistidir. Kadınlarda diğer laksatiflere yanıtın yetersiz olduğu kronik konstipasyonun tedavisinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır. En sık gözlenen yan etkileri baş ağrısı, bulantı ve diyare gibi gastrointestinal semptomlardır. Yan etkiler genellikle tedavinin başlangıcında ortaya çıkar ve çoğunlukla geçicidir. Türkiye'de preperatı halen pazarlanmamıştır.

Klorür kanal aktivatörü: Lubiprostan lokal olarak barsaklarda sıvı salgılanmasını artırmak suretiyle barsak motilitesini artıran klorür kanal aktivatörü bir ilaçtır. Olasılıkla mide veya jejunumda karbonil redüktaz ile hızla ve büyük oranda metabolize olur. Kronik idiyopatik konstipasyonun tedavisinde günde 2 kez 24 mcg'lık dozda yemekler ile birlikte oral yoldan alınması tavsiye edilmektedir. Ayrıca konstipasyonun baskın olduğu iritabl barsak sendromunun tedavisindeki yeri de araştırılmaktadır. Türkiye'de preperatı halen pazarlanmamıştır.

6. SU

Bu konunun girişinde belirtildiği gibi ince ve kalın barsağın su ve Na^+ absorpsiyon kapasitesinin üstündeki miktarda izotonik tuzlu su (salin) kısa sürede alınırsa pürgatif etki yapar. Klinik uygulamada **tuzlu su lavajı** adı verilen barsak boşaltma yönteminin esası bu olaya dayanır. Bunun için sabah aç karna hastaya 250 ml'lik porsiyonlar halinde 10 dakikada bir, toplam 1.5–3 litre izotonik tuzlu su veya dengeli elektrolit solüsyonu içirilir; 60–90 dakika içinde sulu diyare meydana gelir ve barsaklar temizlenir. Bu yönteme hastanın baryum eneması ile barsaklarının radyolojik incelenmesinden önce veya kolonoskopiden önce başvurulur. Elektrolit solüsyonu glukoz içermemelidir; aksi halde glukozun enterositler içine itici etkisi altında barsaktan Na^+ absorbe edilir ve diyare olmaz (vücuda su yüklemesi yapılmış olur).

Boşaltma lavmanı: Su, 300–500 ml salin veya kaynatılıp ılıtılmış musluk suyu ya da sabunlu su şeklinde, yüksekteki bir rezervuardan anüse yerleştirilen bir kanül içeren boru ile rektuma verilerek de kısa zamanda rektum ve sigmoid içeriğini boşaltma için kullanılabilir. Duruma göre hacim 1.5 litreye kadar artırılabilir. Bu işleme **boşaltma (tahliye) veya temizleme lavmanı** ("cleansing enema") denilir. Bunun için bir puvarla rektuma 133 ml su içinde 19 g monobazik sodyum fosfat ve 7 g dibazik sodyum fosfat içeren solüsyon da verilebilir.

LAKSATİF VE PÜRGATİFLERİN KULLANILIŞI

Laksatifler, bazı özel durumlar dışında kısıtlı bir süre için kullanılmaları gereken ilaçlardır. Uzun süre kullanılmaları, kalın barsak motor fonksiyonunda ve rektal reflekste devamlı depresyona neden olur. Bunun sonucu ilacın devamlı olarak kullanılması gereksinim haline gelir.

Kronik konstipasyon çoğu kez hareketsiz yaşam, posası az diyetle beslenme ve yeteri kadar su içmeme gibi alışkanlıklara bağlı olduğu için ilaçtan önce bunların düzeltilmesi gerekir.

Laksatif ilaçlar duruma göre, sabahleyin aç karna günde tek doz halinde ve bazen ilave olarak, akşam yatarken alınırlar. Özel durumlarda gün ortasında bir üçüncü dozun alınması gerekebilir. Kural olarak, yeterli olan en düşük dozda ve sıklıkta kullanılmalıdırlar.

Laksatif uygulanmasını gerektiren durum geçtiğinde, hasta ilacı kullanmaya devam edebilir. Bu durum bir **kötüye kullanım** sayılır. Bazı kimseler defekasyonu çok düzenli bir şekilde ve sık olarak yapma obsesyonu içinde, bu ilaçları hiç indikasyonu bulunmadığı halde kullanırlar. Laksatif kötüye kullanımı oldukça sık görülen bir durumdur.

Pürgatif ilaçlar etkilerinin niteliği dolayısıyla genellikle bir kez kullanılmaları gereken ilaçlardır. Acil durumlar dışında, genellikle gece yatarken alınırlar. Etkileri genellikle 6 saatten önce başlamadığından hastanın uykusu diyare nedeniyle kesilmemiş olur.

Karın ağrısı, ateş, bulantı ve kusma gibi semptomlar gösteren, apandisit ve karında diğer türlü iltihaplanma olasılığı bulunan durumlarda veya barsak tıkanmasından (ileus'tan) kuşkulanılan durumlarda, bu olasılıklar elimine edilmeden pürgatif ilaç verilmemelidir. Purgatif uygulanması iltihaplı apendiksin delinmesini kolaylaştırır.

Pürgatifler tarafından kalın barsağın tamamiyle boşaltılmasından sonra, yeniden dolması, diyetin miktar ve niteliğine göre 3–4 gün gibi uzun bir süre alır (normal defekasyon sırasında ancak sigmoid kolondaki, kısmen de desandan kolondaki feçes boşalır ve dolma süresi kısadır). Hasta bu sırada konstipasyonun yeniden başladığını sanır ve ilacı tekrarlar. Sonuçta bir kısır döngü ve devamlı ilaç kullanma zorunluluğu ortaya çıkabilir. Böyle bir durumu önlemek için ilaç verilirken hastaların bu konuda aydınlatılması gerekir.

Konstipasyon nedeni, rektumda kurumuş ve katılaşmış feçes kitlesi oluşması ise, bu durumda pürgatif ilacın küçük hacimli enema (mikroenema) veya süpozituvar şeklinde verilmesi daha çabuk ve daha az sıkıntılı bir defekasyona olanak verir. Sözkonusu durumda boşaltma lavmanı da yapılabilir.

Laksatif ve pürgatif ilaç uygulanmasını gerektiren durumlar aşağıdaki şekilde özetlenebilirler:

(i) Kronik konstipasyon: Abdominal ve perineal kasları atrofiye uğramış veya rektal refleksi bozulmuş ileri yaştaki kimselerde, felçli hastalarda, konjenital ya da edinilmiş megakolonlu çocuklarda ve kolon divertikulozisinde gelişen ve primer nedeninin düzeltilmesine olanak bulunmayan kronik konstipasyonlu hastalarda yumuşatıcı veya kitle oluşturan laksatifler verilir. Kronik konstipasyon diyet ve günlük yaşamla ilgili nedenlere dayanıyorsa, önce bu durumların düzeltilmesi gerekir. Hipotirodizme bağlı kronik konstipasyon laksatiflere pek yanıt vermez; bu durumda tiroid tedavisi konstipasyonu kısa zamanda düzeltir. Kronik kontipasyonun bazı olgularda idiyopatik nitelikte ve barsak transit süresinin uzamasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

(ii) Gebelik ve doğum sonrası periyodda ortaya çıkan konstipasyon halleri: Kitle oluşturan laksatiflerle tedavi edilebilirler. Bunlarda stimülan pürgatif ilaçların kullanılmasından kaçınmak gerekir.

(iii) İlaca bağımlı konstipasyon: Analjezik veya antitusif olarak kullanılan opioid ilaçların, parasempatolitik veya gangliyon bloke edici ilaçların, trisiklik antidepresanların, bazı nöroleptiklerin ve bazen demir preparatlarının yaptığı kabızlık görece sık görülen durumlardır. Son yıllarda bazı ülkelerde terminal kanser ağrısına karşı uygulanmaya başlanan oral morfin tedavisinde hastaya düzenli olarak laksatif (dokuzat tuzları veya senozidler gibi) verilir.

(iv) Hastanın, karın ve pelvis bölgesinde yapılacak radyolojik incelemeler, proktoskopi, kolonoskopi veya karın ya da pelvisteki bazı cerrahi girişimler için hazırlanması: Bir gün önce akşam üstü hastaya hintyağı, senozid veya diğer bir stimülan ilaç verilerek inceleme veya ameliyat günü sabahı kalın barsakların feçes ve gazlardan arınması sağlanır.

(v) Hemoroid, anal fisür ve perianal abse gibi, ağrılı defekasyona neden olan durumlarda veya anorektal bölgede yapılan cerrahi girişimlerden sonra: Lubrikanlar ve diğer laksatifler kullanılır. Pürgatifler kullanılmaz.

(vi) Hernili veya anevrizmalı hastalarda ya da bazı operasyonlardan sonra olduğu gibi, hastanın ıkınmasının sakıncalı olduğu diğer durumlar: Bu durumlarda, defekasyon sırasındaki ıkınmanın kan basıncında yapacağı artmayı, sütür yırtılması ve diğer istenmiyen durumları önlemek için laksatifler kullanılır.

(vii) Fekal impaksiyon: Genellikle sertleşmiş ve ıkınmayla rektumdan dışarı atılması veya kolon içinde ilerlemesi olanaksız büyük feçes kitlesi oluşması ile karakterize olan bir durumdur. Kitle genellikle rektumda oluşur. Oral yoldan pürgatif bir ilaç verilmesi kitlenin atılmasını sağlamadıktan başka karın ağrısına ve diğer komplikasyonlara yol açar. Rektumdaki kitlenin önce, parmakla parçalanmasına (fragmentasyon) ve aletle çıkarılmasına (ekstraksiyon) başvurulur. Kitle parçalanıp kısmen çıkartıldıktan sonra bisakodil süpozituvarı veya dokuzat eneması uygulanır. Hacim fazla olmamak koşuluyla su ile veya fosfat tuzları solüsyonu ile lavman yapılabilir. Parmakla ulaşılmayacak kadar yukarıda yerleşmiş kitlenin atılması zorluk arzeder ve bazen cerrahi girişimi gerektirebilir.

(viii) İlaç veya besin zehirlenmesi gibi gastrointestinal içeriğin süratle boşaltılması gereken durumlar: Bu durumda tuz pürgatifler ve tercihen sodyum sülfat kullanılır. Zehirlenme nedeniyle SSS depresyonu gelişmesi ve böbrek fonksiyonunun bozulması olasılıkları bulunan durumlarda magnezyum sülfat kullanılması sakıncalıdır.

(ix) Feçesin parazit bakımından incelenmesi sırasında çabuk taze nümune almak için: Bu durumda süpozituvar veya mikroenema şeklinde uygulanan ilaçlar tercih edilir.

(x) Antihelmintik ilaçlarla tedavi sırasında: (bkz.36. Konu).

Pürgatif ve laksatif ilaçların genel yan tesirleri

Pürgatiflerin uzun süre kullanılması, devamlı diyareye bağlı su ve elektrolit kaybı nedeniyle dehidratasyon, hipokalemi, hiponatremi ve hiperaldosteronizme yol açar. Kalın barsakta kronik iltihap, spazm ve protein kaybının eşlik ettiği enteropati ile buna bağlı hipoalbüminemi ve steatoreye neden olur Vitamin eksikliği belirtilerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Bu durumda osteomalasi olaşabilir.

Akut apandisit, tifo, barsak travması, nekrozu ve ülseri gibi delinmeye eğilim yaratan durumlarda pürgatif ilaçlar barsak delinmesine ve peritonite neden olabilirler.

Gebeliğin sonuna doğru pürgatif ilaçların (özellikle stimülan tipte olanların) kullanılması uterus motilitesini artırarak düşüğe veya erken doğuma neden olabilir. Emziren anneler stimülan ilaç kullanırlarsa, az da olsa süt içinde itrah edilen bazı stimülan ilaçlar bebekte diyare yapabilir.

Laksatifler, uzun süre kullanıldıklarında, kalın barsağın peristaltik hareketlerinde ve rektal reflekste devamlı azalma yaparak **laksatif alışkanlığına veya "bağımlılığına" neden olabilirler.** Böyle bir duruma yol açma olasılığı en düşük olan laksatifler kitle oluşturanlardır. Alışkanlık daha önce belirtilen psikolojik nedenle de meydana gelebilir. Stimülan laksatiflerin uzun süre kullanılması kalın barsağın myenterik pleksusunda kalıcı zedelenmeler yapabilir; **katartik sendromu** denilen bu durum konstipasyonu artırır ve fekal impaksiyona neden olabilir.

Pürgatifler, özellikle osmotik nitelikte olanlar, barsak su içeriğini artırırlar; bu nedenle mide boşalma süresini uzatırlar. Birlikte alınan diğer ilaçların absorpsiyonunu hem barsak transit sürelerini kısaltarak ve hem de midenin boşalmasını geciktirerek bozarlar.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. YUMUŞATICILAR VE KİTLE OLUŞTURANLAR

1. **Dioktil sodyum (veya potasyum) sülfosüksinat müstahzarları:**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

2. **Gliserin müstahzarları:**
   - Gliserin Kansuk Süpozituar (Kansuk): 3.300 mg gliserol, 6 süpozituar/kutu; 1.400 mg gliserol, 10 süpozituar/kutu
3. **Sıvı vazelin müstahzarları:**
   - Sokol Likid (Münir Şahin): 200 ml saf sıvı vazelin, 200 ml şişe/kutu

II. OSMOTİK LAKSATİF-PÜRGATİFLERI

1. **Sodyum bikarbonat + tartarik asid içeren müstahzarlar (gazoz şeklinde):**
   - Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
2. **Magnezyum oksid müstahzarları:**
   - Magnesium Quick Stick (Med İlaç): 100 g'da 34.2 g Magnezyum sitrat ve 32.8g magnezyum oksit, 20 poşet/kutu.
3. **Magnezyum hidroksid müstahzarları:**
   - Magnesie Calcinee %100 (Deva): 100 Magnezyum hidroksit, 100 g şişe/kutu.
4. **Laktitol müstahzarları:**

   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

III. STİMÜLAN LAKSATİF-PÜRGATİFLER

1. **Bisakodil müstahzarları:**
   - Bisakol Enterik kaplı draje (Yeni Recortadi İlaç): 5 mg bisakodil, 30 draje/kutu
2. **Fenolfatelin müstahzarları:**
   - Alin Tablet (Biofarma): 250 mg fenolftalein, 20 tablet/kutu
   - Laksafenol Tablet (Liba): 50 mg fenolftalein, 10 tablet/kutu
   - Musilaks Tablet (Günsa Güney): 250 mg fenolftlein ve 1 mg vanilin, 20 tablet/kutu
3. **Hintyağı müstahzarları:**
   - Riciment Emülsiyon (Sistaş): 60 ml hint yağı/120 ml, 120 ml şişe/kutu.
   - Ricilaks Emülsiyon (Yeni Recordati İlaç): 40 g hint yağı/ 60 ml, 60 ml şişe/kutu .
   - Hintyağı-Çağdaş Solüsyon (Çağdaş Eczacılar): 48 g hint yağı/50 ml, 50 ml şişe/kutu.
4. **Senozid A+B (Senna glikozitleri) veya senozid B içeren müstahzarlar:**
   - Pursennid Draje (Novartis): 12 mg sena glikozidleri, 40 draje/kutu
   - Sennalax Enterik tablet (Tripharma): 20 mg senna ekstresi, 30 tablet/kutu
   - Senekot Tablet (Ali Raif): 7.5 mg sennozid b, 50 tablet/kutu
5. **Laktuloz müstahzarları:**
   - Duphalac Şurup (Solvay): 670 mg laktüloz/ml, 250ml ve 300ml şişe/kutu
   - Lactulac Şurup (Koçak): 670 mg laktüloz/ml, 100 ml, 200ml ve 250ml şişe/kutu
   - Laevolac Şurup (İ.E. Ulugay): 670 mg laktüloz/ml, 250ml şişe/kutu
   - Osmolak Şurup (Biofarma): 667 mg laktüloz/ml, 250ml şişe/kutu

97. Konu
ANTİDİYAREİK İLAÇLAR

İnci Şahin Erdemli, Zeliha Pala Kara ve S. Oğuz Kayaalp

Giriş • Diyare oluşturan etkenler • Akut infeksiyöz diyarelere ilişkin bilgi • Genel yaklaşım • 1. Opiyatlar ve Diğer Opioidler • Kodein • Difenoksilat • Loperamid • Opyum tentürü • Paregorik eliksir • 2. Parasempatolitik İlaçlar • 3. Adsorban ve Kitle Oluşturan İlaçlar • 4. Diyarenin Özgül Tedavisi için Kullanılan İlaçlar • Antidiyareik İlaçların Kullanılışı • 5 Oral Rehidratasyon Tuzları (ORT) • Kullanılış • Kontrindikasyonlar • Yan tesirleri • Müstahzar Örnekleri •

Diyare feçesin belirgin şekilde sıvılaşmasının ve defakasyon sıklığında artmanın eşlik ettiği bir durumdur. Akut veya kronik olabilir. **Akut diyare** yeteri kadar şiddetli olduğu takdirde, su ve elektrolit (tuz) kaybına ve duruma göre karın ağrısına neden olur; sonuçta dehidratasyon, hipokalemi ve metabolik asidoz ortaya çıkar. **Kronik diyare** zamanla su ve tuz kaybına neden olabileceği gibi belirgin beslenme bozukluklarına (bu arada avitaminozlara ve demir eksikliğine) de neden olabilir.

Diyare oluşturan etkenler: Bu etkenler oldukça çeşitlidir. Bunların etkisi altında ince ve kalın barsaklarda başlıca **şu temel bozukluklar oluşur: (i)** Etken, barsakları refleks sonucu veya doğrudan doğruya stimüle ederek primer etkisiyle barsak motilitesini hızlandırır; su ve tuz absorpsiyonu ve feçesin şekillenmesi için gereken zaman azaldığından feçes sulu çıkar. **(ii)** Etken mukoza epitel hücrelerinde su ve tuz absorpsiyonundan sorumlu mekanizmayı (Na^+, K^+'a-bağımlı ATPaz'ı) inhibe eder ve/veya su ve tuzun lumene salgılanmasından sorumlu adenilil siklazı aktive eder (kolera ve diğer bazı bakteriyel toksinlerin yaptığı gibi). Bu olaylar sonucu **barsak lumeni içinde suyun birikmesi,** kendi başına ve bazen, ilave olarak, barsak çeperini gerdiği için peristaltik hareketleri hızlandırarak diyareye neden olur. **(iii)** Etken, mukoza epitel hücreleri üzerindeki toksik etkisiyle zedelenme yaparak, onların permeabilitesini artırdığı için veya mukozada iltihap oluşturduğu için diyareye neden olur.

Diyareye yol açan etkenler arasında çeşitli bakteriler, diğer mikoorganizmalar, besinler içinde oluşan toksinler, çeşitli ilaçlar ve diğer kimyasal etkenler, barsakta sindirim enzimlerinin azalması ve safra asidlerinin çoğalması gibi durumlar bulunur. Bunlardan infeksiyöz etkenlere bağlı akut diyareler konusunda aşağıda ilave bilgi verilmiştir.

Akut infeksiyöz diyarelere ilişkin bilgi: Çok sayıda infeksiyon etkeni, "akut infeksiyöz diyareal hastalığa" neden olur. Bu tür infeksiyon Türkiye'de ve subtropikal veya tropikal bölgede bulunan gelişmekte olan ülkelerde yazın en sık görülen bir infeksiyon türüdür. Özellikle bebekleri ve çocukları tutar. Gelişmiş ülkelerde bütün olguların yaklaşık % 50'sinde etken **rotaviruslardır**; daha ufak ölçekte enterik adenoviruslar ve Norwalk virusu da rol oynayabilir. Viruslar esas olarak barsak epitel hücrelerine girerek onların ölümüne ve villusların dökülmesine yol açar; ölen hücrelerin yerini epitel kriptalarındaki hücrelerin proliferasyonuna bağlı olgunlaşmamış epitel hücreleri alır. Sonuçta fonksiyonel (absorpsiyona elverişli) mukoza alanı küçülür.

Bakteriyel diyarede çok sayıda bakteri türü rol oynar. Bu tür diyarede, infeksiyon etkenleri genellikle ince barsak ve/veya kolonda kolonize olur ve orada aşırı şekilde çoğalırlar. Bakteriyel etkenler **başlıca 4 mekanizmayla** enterit ve kolit yaparlar: (i) Epitele yapışma suretiyle (enteropatojenik E. coli'ye bağlı diyarelerde olduğu gibi). (ii) Mukozanın istilası yani invasyon suretiyle (Shigella, Salmonella, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica ve enteroinvazif E. coli'ye bağlı diyarelerde olduğu gibi). (iii) Sitotoksin üretmek amacıyla (Clostridium difficile, bazı Shigella suşları ve enterohemorajik E. coli suşlarının yaptığı gibi) ve (iv) Enterotoksin üretmek suretiyle (Vibrio cholerae, Vibrio parahemolyticus, bazı C. jejuni ve Y. enterocolitica suşlarının, Aeromonas hydrophyla ve enterotoksijenik E. coli suşlarının yaptığı diyarelerde olduğu gibi).

İnvazif enteropatojenler genellikle kolonda ve distal ileumda kolonize olurlar. Buna bağlı mukoza inflamasyonu; ileoçekal valvi geçen sıvının normal olarak yüzde 90'dan fazla oranda absorpsiyonunu sağlayan kolonların absorptif fonksiyonunu bozar. Ayrıca inflamasyon mediyatörü olarak dokuda üretimi artan prostaglandinler ve kinin peptidler gibi sekretagog otakoidler zedelenmiş mukozada su ve elektrolit salgılanmasını stimüle ederler. Böylece, absorpsiyonun bozulması yanında salgılamanın artması da diyare oluşmasına katkıda bulunur.

Genel yaklaşım: Olanak bulunan durumlarda diyareye karşı, **nedene dönük (özgül) tedavi** uygulanır. Bu amaçla, özgül bakterilere bağlı bakteriyel enterit ve kolit hallerinde antimikrobik ilaçlar kullanılır. Ancak mikrobik diyarelerin önemli bir kısmının etkeni olan insan rotavirusuna ve diğer enterik viruslara karşı etkili bir antimikrobik ilaç yoktur. Nedene dönük tedavi olanağı bulunmayan durumlarda mikrobik bir diyare sözkonusu ise ağır olgularda **i.v. veya oral rehidratasyon tedavisi yapılır,** antidiyareik ilaç genellikle verilmez. Non-mikrobik etiyoloji sözkonusu ise ağızdan antidiyareik ilaç vermek suretiyle **özgül-olmayan tedavi** yapılabilir. Şiddetli ve devamlı diyare hallerinde, özgül tedavi ile birlikte antidiyareik ilaçlar da verilebilir; bu ilaçlarla yapılan tedavi, ağır ve/veya kronik diyare olgularında **uygun bir sıvı ile su ve elektrolit tedavisi (rehidratasyon) yapılması** gereğini ortadan kaldırmaz.

Diyare tedavisinde kullanılan palyatif etkili ilaçlar etki mekanizmalarına göre **beş grupta** toplanırlar: (i) Opiyatlar ve diğer opioidler (ii) Parasempatolitik ilaçlar (iii) Adsorban ve kitle oluşturan ilaçlar ve (iv) Oral rehidratasyon tuzları. Sonuncu gruba bu konunun sonunda daha ayrıntılı olarak değinilmiştir.

1. OPİYATLAR VE DİĞER OPİOİDLER

Kalın barsaktaki sirküler düz kaslarda spazm yapmak, itici peristaltik hareketleri inhibe etmek ve artmış olan sıvı salgılanmasını azaltmak suretiyle antidiyareik etki yaparlar. En çabuk ve en güçlü etki yapan antidiyareik ilaçlardır. Bu etkilerini temel olarak mü opioid reseptörleri aracılığı ile gösterirler. Bunlara 64. Konuda değinilmiştir.

Akut diyare olgularında kısa süre kullanılmaları halinde bağımlılık yapma potansiyelleri bir sorun oluşturmaz. Kronik diyare gibi uzun süre kullanılmalarını gerektiren durumlarda bağımlılık oluşturmaları mümkündür. Bu grup ilaçların en yenisi olan loperamid, bağımlılık yapma potansiyeli en düşük olan antidiyareik opioid ilaçtır.

Uyuşukluk, başdönmesi, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, halsizlik, ciltte kızarıklık ve ürtiker gibi yan tesirler oluştururlar. Alkol, benzodiazepinler, barbitürat ve diğer hipnosedatif ilaçların etkilerini potansiyalize ederler. Emziren kadınların sütü içinde bebeğe geçebilirler ve onda kabızlığa neden olabilirler. Karaciğer yetmezliği olanlarda hepatik komaya neden olabilirler.

Opioidlerin akut ülseratif kolitli veya antibiyotiklere bağlı psödomembranöz kolitli hastalardan bazılarında toksik megakolon yaptığı bildirilmiştir. Bu nedenle adıgeçen hastalarda abdominal distansiyon gelişirse ilaç kesilmelidir. **Akut dizanteride** (ateşli ve kanlı feçesli diyare olgularında) ve feçeste lökosit saptananlarda **kullanılmamalıdırlar.** Barsağın transit süresini uzattıklarından, infeksiyon etkeninin mukozayı istila olasılığını artırırlar.

Antidiyareik etkilerine karşı kullananlarda zamanla tolerans oluşmaz. Antidiyareik olarak başlıca aşağıdaki beş opioid ilaç veya preparat kullanılır.

Kodein

Antitusif ve analjezik etkileri de olan bir afyon alkaloidi (opiyat)'tır. 10–30 mg dozunda günde 3–4 kez verilmek suretiyle antidiyareik olarak kullanılır. Pilül, tablet veya fosfat tuzundan hazırlanan oral solüsyon şeklinde verilebilir. Etkilerine 51. Konuda değinilmiştir.

Difenoksilat

Meperidin türevi sentetik bir antidiyareik ilaçtır. Atropin ile birlikte difenoksilat içeren tablet ya da solüsyon şeklindeki müstahzarlar halinde kullanılır. Tabletlerinde ve solüsyonun 5 ml'sinde 2.5 mg difenoksilat hidroklorür ve 0.025 mg atropin bulunur. Atropin, ilacın yüksek dozda alınarak kötüye kullanılmasını önlemek için caydırıcı ("deterrent") olarak katılmıştır. Müstahzarları aşırı dozda alınırsa akut morfin zehirlenmesindekilere benzeyen belirtilere neden olur; ilave olarak atropin zehirlenmesi belirtileri de gelişir. Antidot olarak i.v. nalokson uygulanır ve destekleyici tedavi yapılır.

Mide-barsak kanalından çok iyi absorbe olur. Karaciğerde hızla ve büyük oranda antidiyareik etkisi bulunan difenoksilik asite (difenoksin) metabolize olur, diğer metaboliti de hidroksidifenoksilik asittir. Metabolitleri ve konjugatları feçes içinde itrah edilir. Aktif metabolit difenoksinin hidroklorür tuzunun atropin içeren preparatı oral yoldan kullanılmak üzere pazarlanmıştır.

Difenoksilat, erişkinlerde günde 3–4 kez 2.5–5 mg dozunda kullanılır. İki yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır; solunum depresyonu yapabilir ve bu, bazen alınışından bir gün kadar sonra ortaya çıkabilir. Ayrıca çocuklar atropine, erişkinlere göre daha fazla duyarlıdır. Bu nedenlerle difenoksilat çocuklarda mümkün olduğu kadar kullanılmamalıdır. Difenoksilat MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılırsa hipertansif krize neden olabilir. Sarılık ve intestinal obstrüksiyonu olanlarda kullanılmamalıdır.

Difenoksilatla birlikte yukarıda belirtilen oranda atropin içeren müstahzarlar uyuşturucu (narkotik) ilaç sayılmazlar; kırmızı reçeteye yazılması gerekmez.

Loperamid

Difenoksilat gibi meperidin türevi olan bir antidiyareik ilaçtır. Diğer opioid ilaçlar için de geçerli olan **birincil antidiyareik etki** yanında, özgül-olmayan etkiler de gösterir. Antidiyareik etkisi barsak epitel hücrelerinde elektrolit ve su salgılamasını inhibe eden, opioidlere özel delta reseptörler aracılığı ile olur. Difenoksilatın ve opiyatların aksine mü reseptörler üzerindeki etkisi belirgin değildir ve barsak düz kaslarını inhibe etmez. **İkincil (özgül-olmayan) etkileri** şunlardır: (i) Barsak epitelinde kalmodulini inaktive ederek, Ca^{2+}'un etkinliğini azaltır; bu mekanizma ile de su ve tuz salgılanmasını inhibe eder. (ii) Verapamil'e benzer bir şekilde barsak epitel hücrelerinin kalsiyum kanallarını bloke eder ve sıvı salgılanmasını inhibe eder (ilginç olarak, kalsiyum antagonisti tipik bir ilaç olan verapamil'in en sık görülen yan tesirlerinden biri konstipasyondur). (iii) Barsak epitelinden sıvı salgılanmasını artıran nöromediyatör maddeler olan P maddesini ve nörotensini antagonize eder. Loperamidin antidiyareik etkisinin çok cepheli olması nedeniyle, opioid antagonisti nalokson bu etkiyi ancak kısmen bloke edebilir.

Mide-barsak kanalından yaklaşık %40 oranında absorbe olur ve karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar. İnaktif konjugatları feçes içinde itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir. 2 mg'lık tablet halinde pazarlanmıştır. Erişkinlerde ağızdan günde 3–4 kez 2–4 mg dozunda kullanılır. Başlangıçta 4 mg dozunda verip daha sonra her sulu defekasyonun arkasından birer tablet vermek suretiyle de kullanılabilir (günlük dozun 8 tableti geçmemesi koşuluyla). Çocuklarda başlangıç dozu 0.2 mg/kg ve sonra 0.1 mg'dır. İki yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Uyuşturucu (narkotik) ilaç sayılmaz.

Opyum tentürü: Opyum (afyon) tentürü ve safranlı opyum tentürü % 1 oranında morfin içerir. Günde 4 kez 0.3–0.6 ml (yaklaşık 15–30 damla) dozunda bir bardak suya damlatılarak alınır. Eşit miktarda belladon tentürü ile karışımları da, aynı dozda diyare tedavisi için kullanılabilir. Artık eczanelerde bulundurulmamaktadır.

Paregorik eliksir: Yüzde 0.05 oranında morfin içeren diğer bir galenik afyon preparatıdır. Günde 3–4 kez 1–2 çay kaşığı (5–10 ml) dozunda kullanılır. Çocuklarda

günlük doz 0.25–0.5 ml/kg'dır. Paregorik eliksir ucuz bir ilaçtır ve Türkiye'de eskidenberi kullanılmamaktadır.

Yukarıda belirtilen iki galenik afyon preparatı diyarenin ucuz bir şekilde tedavisine olanak veren ve etkinliği bakımından diğer ilaçların gerisinde kalmayan antidiyareik ilaçlardır. Ancak afyon tentürleri kırmızı reçeteye yazılması gereken ilaçlardır; safranlı opyum tentürü Türkiye'deki mevzuat bakımından eskiden narkotik ilaç sayılmazdı. Afyonun ekstresi ve tozu da antidiyareik olarak kullanılabilir.

2. PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR

Atropin ve benzeri ilaçlar, terapötik doz aralığının üst sınırına yakın dozlarda birçok yan tesir pahasına barsaklarda peristaltik hareketleri azaltarak zayıf antidiyareik etki, fakat güçlü antispazmodik etki yaparlar. Diyarenin rutin olarak tedavisi için değil, ona eşlik eden spazm ve kolik hallerinin giderilmesi için kullanılabilirler. Barsak salgısını azaltıcı etkileri zayıftır. Opioid ilaçlar gibi barsak transit süresini uzattıklarından akut dizanteri ve benzeri durumlarda, infeksiyon etkeninin mukozayı istila olasılığını artırdıklarından kullanılmamalıdırlar.

Bu ilaçlara 72. Konuda değinilmiştir.

3. ADSORBAN VE KİTLE OLUŞTURAN İLAÇLAR

Atapulgit, kaolin ve benzerleri

Aktive edilmiş atapulgit ve kaolin gibi hidrate aluminyum silikat bileşikleri toz, tablet ve süspansiyon şeklinde antidiyareik olarak kullanılırlar. Pektin adı verilen ve elma ve turinçgillerin kabuğu gibi bitkisel kaynaklardan elde edilen bir polisakarid, aluminyum silikat bileşikleri ile kombine olarak kullanılır. Pektin, kolon bakterilerinin yaptığı amonyak sentezini azaltarak feçes içinde azot kaybını artırır; dolaşıma kalın barsaktan amonyak girişini azaltır.

Sayılan ilaçların adsorban olmaları nedeniyle, barsak mukozasını irrite eden toksin ve diğer kimyasal etkenleri bağlamaları ve feçesin kıvamını koyulaştırmaları sonucu etkili oldukları ileri sürülmüştür. Pektin, kitle oluşturan ilaçlar gibi su tutabilir.

Bizmut bileşikleri

Bizmutun subgallat, subnitrat, subkarbonat ve subsalisilat tuzları tablet veya süspansiyon şeklinde, adsorban etkili antidiyareik olarak kullanılırlar. Antidiyareik etkilerinin niteliği, aluminyum silikat bileşiklerininkine kısmen benzer. Onlar gibi adsorban etki yaparlar. Ayrıca E. coli ve diyare etkeni diğer bakteriler ve viruslar üzerinde öldürücü etkileri vardır. **Antisekretuvar etkileri**yle hayvanlarda enterokolit sonucu barsak mukozasının artmış olan salgısını azalttıkları gösterilmiştir. Barsak peristaltizmi üzerinde genellikle, direkt inhibitör etki göstermezler ve kontipasyon yapmazlar.

Bizmut subsalisilat (Pepto–Bismol), bizmut bileşikleri arasında antidiyareik olarak en fazla kullanılanıdır. Sadece adsorban özelliği nedeniyle değil, diğer etkileri nedeniyle de antidiyareik etkinlik gösterdiği ileri sürülmüştür. Antibakteriyel etkinlik gösterir ve ayrıca V. cholerae ve E. coli toksinlerini bağlar. Barsakta bakteriler tarafından salisilata dönüştürülür; bu nedenle orada prostaglandin sentezini azaltır ve sonuçta barsaktan su ve elektrolit salgılanmasını azaltabilir ve ayrıca kolon motilitesini inhibe edebilir. 15 ml'de 262 mg içeren süspansiyon veya aynı miktarda ilaç içeren tablet şeklinde kullanılır. Erişkinlere bu dozda günde 8 kez verilebilir.

Bizmut bileşikleri uzun süre kullanılırlarsa ensefalopati ve diğer bazı belirtilerle kendini gösteren kronik bizmut zehirlenmesine neden olabilirler. Orta ve ağır derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bizmut tuzları tetrasiklinlerin barsaktan absorbsiyonunu azaltır. Feçesi ve dili siyaha boyarlar. Bizmut subnitrat oral yoldan verildiğinde barsakta nitratın nitrite dönüşmesi sonucu methemoglobinemi oluşturabilir. Bu sakıncaları nedeniyle bizmut bileşikleri antidiyareik ilaç olarak pek kullanılmazlar.

Metilselüloz ve benzerleri

Metilselüloz ve benzeri kitle oluşturan laksatif ilaçlar (bkz. 96. Konu), diyare olgularında barsak lumenindeki suyu tutmak ve kitle oluşturmak suretiyle feçesin viskozitesini artırırlar ve defekasyon sıklığını azaltabilirler. Bu ilaçlar barsakta safra asidlerini de bağlayabilirler; bu etkilerinin de antidiyareik tesirlerine katkısı bulunabilir.

4. DİYARENİN ÖZGÜL TEDAVİSİ İÇİN KULLANILAN İLAÇLAR

Çeşitli Shigella ve Salmonella türleri ile enteropatojenik E. coli türleri en fazla diyareye neden olan etkenler arasındadır. Bunlara ve ayrıca Vibrio cholerae, Campylobacter ve enterit etkeni olan diğer bakterilere ve Entamoeba histolytica ve Giardia gibi protozoonlara karşı kullanılan **kemoterapötik ilaçlara** 30. Konuda değinilmiştir. Ancak infeksiyöz ishallerin bir bölümü enteropatojen viruslara (Rotavirus'lar gibi) bağlıdır ve onlara etkili bir antimikrobik ilaç halen yoktur.

Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve özgül-olmayan ülseratif proktit gibi durumlarda, hidrokortizon, metilprednizolon asetat ve benzeri glukokortikoidlerden hazırlanan enemalar uygulanır veya sistemik **glukokortikoid** tedavisi yapılır. Antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkili bir ilaç olan sulfasalazin ve onun etkin maddesi olan 5–aminosalisilat ve türevleri de bu durumlarda yararlı olabilirler (bkz. 24. Konu).

İleum rezeksiyonu, Crohn hastalığı ve diğer bazı durumlarda, barsak içinde absorbe edilmeden kalan konjüge olmamış safra asidlerinin fazlalığı sonucu oluşan diyarelerde safra asidlerini bağlayan **kolestiramin** (bkz. s. 44.Konu) yararlı olabilir. Bu ilaç antibiyotik tedavisinin bir komplikasyonu olan **psödomembranöz kolit**te bakteri toksinini bağlayabilir. Kolestiramin anılan durumlarda yemeklerden önce ve gece yatarken olmak üzere günde 4 kez 4 g dozunda verilir. Toz halinde bulunur; verileceği zaman su veya meyva suyu ile karıştırılıp süspansiyon haline getirilir. Kuru toz olarak alınırsa özfagusta tahriş yapar ve orada takılıp kalabilir. Kolestiramin safra asidini aşırı de-

recede bağlarsa, yağların absorpsiyonunu bozar ve steatoreden dolayı paradoksik olarak diyareye neden olabilir.

Pankreasın, **sindirim enzimleri** salgılanmasının azalmasına bağlı diyarelerde, bu enzimlerin preparatları ağızdan verilerek tedavi yapılabilir; bunlarla birlikte histamin H_2-reseptör blokörleri de verilir. Gluten enteropatisinde ve besin alerjisine bağlı ishallerde prostaglandin sentez inhibitörü olan **aspirin** yemeklerden önce verildiğinde ishali önleyebilir. Hipertiroidizme bağlı ishalde propranolol ve karsinoid sendromunda metizerjid ve diğer bir antiserotonin ilaç olan **siproheptadin** (bkz. 87.Konu) yararlı bulunmuştur.

ANTİDİYAREİK İLAÇLARIN KULLANILIŞI

En sık görülen ishal şekli olan, 24–48 saat kadar süren ve kendiliğinden geçen ishaller genellikle enterotoksijenik E. coli veya virüs infeksiyonuna ya da besin zehirlenmesine bağlıdırlar. Bunlarda ilaç kullanılmasına gerek yoktur. Özgül bakterilerin veya amip ya da Giardia gibi protozoonlarının yaptığı enterit ve/veya kolite karşı, yukarıda belirtildiği gibi, uygun kemoterapötiklerle tedavi yapılır; onlarla birlikte antidiyareik verilmesi, hastalık etkeninin barsak kanalından uzaklaştırılmasını engeller, mukozayı istila olasılığını ve morbiditeyi artırır. Bu durumlarda diyarenin; hastalık yapan etkeni, barsaktan uzaklaştırmaya çalışan bir savunma mekanizması olduğu, antidiyareik tedavinin gereklilik derecesi değerlendirilirken hatırda tutulmalıdır. İnfeksiyon etkeninin barsak mukoza dokusu içine yerleştiği akut durumlarda opioid antidiyareik ilaçlar ve antikolinerjik ilaçlar **toksik megakolona** yol açabilirler.

Kural olarak akut ve kronik diyarelerde, primer nedenin tanısı ve ona yönelik tedavi yapılması gerekir. Tanı konulana kadar tek başına ve tanı konduktan sonra nedene yönelik tedavi ile birlikte antidiyareik ilaç, ancak diyare şiddetli ise uygulanabilir.

Akut diyare şiddetli olduğu ve/veya uzun sürdüğü takdirde su ve elektrolit dengesini bozduğundan, **oral veya i.v. sıvı ve elektrolit** verilerek, bu bozukluğun düzeltilmesi gerekebilir. Buna aşağıda ayrıntılı olarak değinilmiştir.

Bütün diyarelilerde, **diyet**in posası düşük ve laksatif etkisi bulunmayan maddelerden oluşacak şekilde düzenlenmesi antidiyareik ilaçların etkinliğini artırma bakımından önemlidir.

Karaciğer fonksiyonu bozuk olan olgularda opioidlerin kullanılması tavsiye edilmez. Bunlarda kalın barsağın boşalma süresinin uzaması, amonyak absorpsiyonunu artırarak karaciğer komasına neden olabilir. Adı geçen ilaçlar ülseratif kolit ve proktit hallerinde de kullanılmamalıdırlar; toksik megakolon oluşturabilirler ve kolonun delinmesine yol açabilirler.

Yan tesirleri: Antidiyareik ilaçların yan tesirleri, bu ilaçlara değinilen diğer bölümlerde ve kısmen de yukarıda belirtildiğinden ayrıca özetlenmeyeceklerdir.

5. ORAL REHİDRATASYON TUZLARI (ORT)

Oral rehidratasyon tuz karışımları belirli ölçüde suda çözülerek **oral rehidratasyon sıvısı** veya solüsyonu (ORS) şeklinde kullanılırlar.

ORS'nin en yaygın kullanılış yeri **akut infeksiyöz diyareye eşlik eden dehidratasyon ve asidoz halinin tedavisi**dir. Birkaç gün veya daha uzun süren diyare veya daha kısa süren ağır diyare, feçesle, izoosmotik sıvı, bikarbonat ve potasyum kaybı sonucu, ciddi metabolik bozukluklara neden olur; bunlar **dehidratasyon, metabolik asidoz ve potasyum eksikliğidir.** Bu bozuklukların düzeltilmesi için dehidratasyonun derecesine göre i.v. veya oral elektrolit solüsyonları verilerek **rehidratasyon yapılmalıdır.** Ağır dehidratasyon hallerinde (kolerada olduğu gibi) i.v. laktatlı Ringer solüsyonu (bkz. 49. Konu) uygulanır. Dehidratasyonun tedavisi alanında 1960'larda başlayan, en önemli gelişme oral rehidratasyon tuzlarından hazırlanan oral rehidratasyon sıvısı ile yapılan tedavidir. Hastane dışında ve özellikle kırsal alanlarda da kolayca uygulanabilen, bu ucuz ve kolay tedavi yöntemi, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun olan çocuk ishalinin tedavisinde çığır açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yayınlarına göre **ishal, 3 yaşın altındaki çocuklarda en başta gelen ölüm nedenidir** ve çocuk ishalinde ölümün baş nedeni **dehidratasyon**dur. Bu iki nokta çocuk ishali tedavisinde rehidratasyonun önemini açık olarak gösterir. Şurası da vurgulanmalıdır ki oral rehidratasyon sıvısı, ishalin palyatif tedavisi yani dehidratasyonun düzeltilmesi ve önlenmesi için, sadece çocuklarda değil sulu ishali olan **her yaştaki olgularda kullanılabilir.** Ayrıca aşağıda belirtilen ishal dışı belirli klinik durumlarda da rehidratasyon için kullanılır.

Oral rehidratasyon için, en az Na^+ ve glukoz ve tercihan bunlara ilave olarak K^+ ve bikarbonat içeren izoosmotik nitelikte sıvı kullanılır. Devam eden ishali bulunan ve barsaklarında su absorpsiyonu azalması yanında net su salgılanması olan bir hastaya böyle bir sıvının fazla miktarda verilmesinin anlamsız ve sakıncalı olduğu düşünülebilir. Oysa rehidratasyon sıvısı, içerdiği glukozdan dolayı ishalli hastada bile Na+ ve onunla birlikte su absorpsiyonunu artırır ve hastayı rehidrate eder.

Bu uygulama aşağıdaki fizyolojik verilere dayanır. Barsaktan su absorpsiyonu, sodyum absorpsiyonuna bağımlıdır; önce sodyum absorbe edilir ve suyu arkasından sürükler. **Sodyum**un ince barsak epitelinden absorpsiyonu **üç mekanizma ile olur :** (i) aktif sodyum pompası (Na^+, K^+'a–bağımlı ATPaz), (ii) lumene bakan membrandaki kanallardan pasif difüzyon ve (iii) glukoza kenetli sodyum transportu veya diğer adıyla **Na^+ –glukoz kotransportu** (bkz. 96. Konu). Oral rehidratasyon sıvıları ile **tedavinin esası, üçüncü mekanizmaya dayanır.** İshalli hastada diğer mekanizmalar bozulmuştur, fakat glukoza kenetli sodyum absorpsiyonu çalışır durumdadır. Sıvı glukoz içermezse etkisizdir; glukoz enerji sağlamaktan ziyade, sodyumu ince barsaktan "içeri itsin" diye konulmuştur.

Çeşitli ORT formülleri: Oral rehidratasyon sıvısı, Na^+ ve glukozu yaklaşık olarak eşit molar konsantrasyonda (75 mmol/L) içeren izoosmotik solüsyondur. Bu solüsyonu yapmak için gereken tuz karışımı **paket içinde** hazırlanmış olarak bulunur. Tuz karışımı için **çeşitli formüller** vardır. Rehidratasyon için sadece yemek tuzu ve glukoz veya şeker (sukroz) içeren, basit ve özel ölçeklerle evlerde de hazırlanabilen tuz karışımları yeterlidir. Ancak dehidra-

tasyona eşlik eden diğer iki metabolik bozukluğun (**asidozun** ve **potasyum eksikliğinin**) de düzeltilmesi için, ilave olarak potasyum ve bikarbonat içeren karışımlar kullanılmalıdır. Sodyum bikarbonat yerine, karaciğerde bikarbonata dönüşerek etki yapan **sodyum sitratın** konulması da mümkündür. Bikarbonatlı ORT fazla stabil değildir, paket içindeki toz daha eczane rafında iken, glukozla bikarbonat etkileşir ve bunun sonucu glukoz kısmen furfural bileşiklerine dönüştürülür; böyle bir ORT suda çözüldüğü zaman kahverengi bir renk bozulması gösterir. Bikarbonat yerine eşdeğer miktarda sitrat katılmış ORT stabildir ve sözü edilen bozunma olayına uğramaz.

DSÖ ve UNICEF'in 2004 yılı itibari ile tavsiye ettiği formülün bileşimi aşağıda gösterilmiştir:

ORT	mmol/litre
Sodyum	75
Klorür	65
Glukoz	75
Potasyum	20
Sitrat	10
Toplam ozmolarite	**245**

Formül, 1 litre su için 2.6 g sodyum klorür, 2.9 g trisodyum sitrat (dihidrate), 1.5 g potasyum klorür ve 13.5 g glukoz (anhidrate) karışımından ibarettir. Tuz karışımı, verileceği sırada suda çözülürken kullanılacak **suyun tavsiye edilen miktarda olması** önemlidir. Su az katılırsa hipernatremi riski ortaya çıkar. Glukoz yerine, iki misli miktarda, yani 13.5 g **glukoz** yerine 27 g **sukroz** konulabilir. Sukroz barsakta glukoz ve fruktoza hidroliz edildikten sonra etkinlik kazanır ve absorbe olabilir. Teorik olarak, ishalli hastada barsakta disakkaridaz enzimlerinin azaldığı ve sukrozun hidrolizinin bozulduğu düşünülebilirse de uygulama böyle bir sakıncanın geçerli olmadığını göstermiştir.

Bir diğer formül ise daha çok gelişmekte olan ülkelerde denenmiş olan ve glukoz yerine, pirinç unu konulmasıdır. Pirinç unu içindeki nişasta barsak lumenindeki enzimlerle hidroliz edilerek yavaş bir şekilde glukoz salıverir. Yapılan klinik çalışmada glukoz yerine pirinç unu kullanılmasının anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir.

Kullanılış: Sulu ishal olgularında verilecek solüsyonun miktarını ve veriliş hızını veya sıklığını saptamak için **dehidratasyonun derecesinin saptanması gerekir.** Dehidrastasyon basit bir sınıflandırmaya göre hafif veya ağır olur. **Hafif dehidratasyonda** bebek, çocuk veya erişkin hemen hemen normal gibi gözükür; kaybedilen vücut suyu yüzdesi % 2 ile 9 arasındadır. Ama hasta ağır dehidratasyon için kaybedilmesi gereken vücut suyu hacminin en az yarısını (yani 50 ml/kg) kaybetmiş olabilir. Kaybolan su miktarı bunun üzerine biraz arttığında ağır dehidratasyonun belirtileri ortaya çıkar. Hafif ve ağır dehidratasyonun **ayırıcı tanısı** ile ilgili başlıca belirtileri Tablo 97.1'de gösterilmiştir. Dehidratasyonun tedavisinin veya diğer adıyla **sıvı replasmanının temel ilkesi,** feçes ve kusmuk içinde vücuttan kaybolan sıvı ve elektroliti yerine koymaktır.

Bu uygulama **üç dönem halinde yapılır:** (i) Tedaviye başlarken hastada varolduğu saptanan sıvı ve elektrolit eksikliğinin (defisitinin) yerine konulması, (ii) Dehidratasyonun geri gelmesini önlemek için, diyare ve/veya kusmanın sürmesi nedeniyle devam etmekte olan günlük anormal kaybın yerine konulması ve (iii) Normal günlük sıvı gereksiniminin sağlanması.

Vücut suyunun % 10 veya daha fazlasının kaybedildiği **ağır dehidratasyon durumunda, birinci dönemde,** ağır olgularda **i.v. infüzyonla laktatlı Ringer solüsyonu** vücut ağırlığının %10'una eşit miktarda (yani vücut ağırlığının 10 kg'ı için 1 L) ve hasta şoktan çıkana kadar (tam rehidratasyon olana kadar) hızlı (3–4 saat içinde) verilir. İntravenöz sıvı verme olanağı yoksa bu olgularda ancak o zaman oral rehidratasyon sıvısı uygulanır; duruma göre sıvı, nazogastrik kateterle mide içine verilebilir.

Hafif ve orta şiddetteki dehidratasyon hallerinde verilecek oral rehidratasyon sıvısı hacmi, vücut ağırlığının % 7.5'u olarak (yani vücut ağırlığının her 10 kg'ı için 750 ml

TABLO 97.1
Bebeklerde hafif ve ağır dehidratasyon belirtilerinin karşılaştırılması[1]

A. Belirtiler	Hafif	Ağır
1. Hastanın görünüşü	"Canlı" ve huzursuz Susama var	Çökmüş veya bilinçsiz Suyu iyi içemiyecek veya hiç içemiyecek kadar güçsüz
2. Cildin elastikliği	Normal veya normalden biraz az	Çok az; sıkılan cildin kendini bırakması çok yavaş (2 saniye veya daha uzun)
3. Radyal nabız ve kan basıncı	Var, hızlanmış olabilir, fakat kan basıncı normal	Zayıf, hızlı veya alınamıyor, hipotansiyon var
4. Gözler ve bebeklerde fontanel	Normal ve hafif çökük	Çökük ("batmış")
5. İdrar akışı	Genellikle normal veya hafif oligüri	Az veya hiç (ağır oligüri veya anüri)
B. Vücut suyundaki eksiklik (vücut ağırlığının kg'ı başına)	50 ml/kg dolayında, 100 ml/kg'dan az	100 ml/kg veya daha fazla

1. WHO, 1976'dan alınmıştır.

olarak) hesaplanır. Bu hacimdeki sıvı hastanın içebildiği ölçüde çabuk verilir. Dört saat içinde verilmesi, makul bir hız ölçütü olarak kabul edilir.

Başlangıçta yeterli rehidratasyondan sonra, sıvı verilmesi **hastanın feçesle kaybettiği su miktarı** gözönüne alınarak onu telafi edecek şekilde sürüdürülür **(ikinci dönem).** Hastanın devam etmekte olan sıvı kaybının saptanması için sıvı debisi (feçes, idrar ve kusmuk hacmi) sürekli ölçülerek kaydedilir. Bu mümkün olmazsa hasta sık sık tartılarak ağırlık kaybı üzerinden sıvı kaybı belirlenir. Verilecek sıvı hacmi buna göre olur. Bu dönemde münavebe ile bir seferinde iki hacim oral hidratasyon sıvısı ve diğer seferinde bir hacim sadece su verme yoluna da gidilebilir; bu tür uygulama bebeklerde, ateşli durumlarda ve sıcak yerlerde olduğu gibi insensibl su kaybının fazla olduğu ve hipernatremi olasığılının arttığı hallerde önem kazanır. Ayrıca, bu hallerde, başlangıçtan itibaren DSÖ solüsyonunun hiponatremik (60 mmol/L sodyum içeren) modifikasyonu kullanılabilir. Münavebeli uygulamada meyve suyu veya bebek emzirilebiliyorsa anne sütü de suyun yerini kısmen tutabilir. Özellikle çocuklarda diyareye malnutrisyon eşlik ediyorsa oral rehidrasyon tedavisine çinko ve A vitamini takviyesi yarar sağlar.

Hastada **kusma varsa** bu, oral rehidratasyon sıvısı verilmesi için bir kontrindikasyon değildir. Koleriform ishal olgularında kusma büyük bir olasılıkla asidoza bağlıdır ve sıvı tedavisi asidozu düzelterek kusmayı kısa zamanda geçirebilir.

Oral rehidratasyon solüsyonu tek başına ishali veya ishalin sıklığını azaltmaz. Ancak eksilen su, sodyum, bikarbonat ve potasyumu yerine koyarak hastanın fiziksel gücünü geri getirir ve kendini iyi duyumsamasını sağlar. Etyolojisi ve derecesi ne olursa olsun ve hangi yaştaki hastada meydana gelirse gelsin ishal, oral rehidratasyon solüsyonu ile tedaviye genellikle iyi yanıt verir.

ORS'nin kullanıldığı ishal–dışı klinik durumlar: ORT aşağıdaki durumlarda da rehidratasyon için kullanılabilir: **(i) Yoğun tedavi birimlerindeki hastaların enteral rehidratasyonu:** Uzun süre rehidratasyonu yapılması gereken hastalarda, kateter sepsisi nedeniyle ven kateteri çıkartılmış sepsisli hastalarda, baş , boyun veya göğüsteki travma veya yanık nedeniyle jügüler veya subklavyen kateter takmanın zor veya sakıncalı olduğu durumlarda, i.v. rehidratasyon yerine ince bir nazogastrik besleme borusundan ORS mide veya duodenuma verilerek rehidratasyon yapılabilir. (ii) **Ağır yanıklı hastaların rehidratasyonu:** Ağır yanıklı hastalarda hipovolemik şoku önlemek için; genellikle santral venöz kateterle büyük hacimde, tercihan hipertonik fizyolojik sıvılar verilir. Ancak tromboz ve sepsis nedeniyle kateterle i.v. sıvı verilemiyorsa, özellikle başlangıçtaki i.v. tedaviden sonra **nazogastrik besleme borusu ile ORS** verilebilir. (iii) **Postoperatif hastalarda ORS ile rehidratasyon:** Bu hastalarda i.v. rehidratasyon yerleşmiş bir yöntemdir. Bunun yerine daha kolay olan postoperatif oral rehidratasyon halen denenmektedir.

Kontrindikasyonlar: Oral rehidratasyonun **iki önemli kontrindikasyonu**ndan biri, ağır dehidratasyondur. Yukarıda belirtildiği gibi, bu durumda rehidratasyon oral değil, i.v. yapılır. İkincisi göreli bir kontrindikasyon olan, sürekli kusma durumudur. Esasında kusma, akut infeksiyöz diyarenin, daha önce değinildiği gibi, olağan bir belirtisidir ve fazla olmayan sürekli bir kusma oral rehidratasyon için kontrindikasyon değildir. Bu durumda, kusmayı azaltmak için ORS, 5–10 dakikalık aralarla ufak miktarlarda verilmelidir. Kusma devam eder ve artarsa ve sonuçta yeniden dehidratasyon olursa oral uygulama kesilir ve hasta hastaneye yatırılarak i.v. rehidratasyon başlatılır.

Yan tesirleri: ORS uygulanan hastalarda uygulama uygun şekilde yapılmazsa; hiponatremi, hipernatremi, hipokalemi ve hiperkalemi meydana gelmesi olasılığı vardır. Bunlardan en önemlisi hipernatremidir; neonatlarda ve küçük bebeklerde özellikle tehlikeli olabilir ve ölüme neden olabilir. Bu durum yüksek sodyumlu ORS'lerin yeterince su vermeksizin uygulanması durumunda ortaya çıkabilir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. OPİOİDLER

1. **Difenoksilat hidroklorür müstahzarları:**
   - Lomotil Tablet (Ali Raif): 2.5 mg difenoksilat hidroklorür ve 0.025 mg atropin sülfat, 20 tablet/kutu
   - Lomotil Oral solüsyon (Ali Raif): 5 cc'de 2.5 mg difenoksilat hidroklorür ve 0.025 mg atropin sülfat, 60ml şişe/kutu
2. **Loperamid hidroklorür müstahzarları:**
   - Lopermid Tablet (Saba): 2 mg loperamid, 20 tablet/kutu

II. PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR

- Bak.: 72. Konunun sonu.

III. ORAL REHİDRATASYON TOZLARI

- Ge-Oral Toz (Kansuk) : 3.5 g sodyum klorür, 2.9 g trisodyum sitrat, 1.5 g potasyum klorür ve 20 anhidr glukoz içeren poşet (1 lt su için). 2 Poşet/kutu.

IV. DİĞERLERİ

1. **Attapuljit ve pektin müstahzarları:**
   - Streptomagma Tablet (Turgut): 500 mg attapulgit ve 45 mg pektin içeren tablet. 20 Tablet/kutu.
2. **Metilselüloz müstahzarları**
   - Şu anda Türkiye'de müstahzarı bulunmamaktadır.

VI. Majistral olarak bazı eczanelerde yaptırılabilecekler

Kodein (pilül)1	Opyum tentürü2
Kodein fosfat (pilül, damla)1	Safranlı opyum tentürü2
Belladon tentürü	

1. Bunlar yeşil receteye yazılmalıdır.
2. Kırmızı reçeteye yazılmalıdır.

98. Konu

EMETİK, ANTİEMETİK ve PROKİNETİK İLAÇLAR

Melih Ö. Babaoğlu ve S. Oğuz Kayaalp

Emezis ve Fizyolojik Yönü • I. Emetik İlaçlar • İpeka • Apomorfin • Kullanılış • II. Antiemetik ve Prokinetik İlaçlar • 1. Skopolamin • 2. Antihistaminikler • 3. Nöroleptik İlaçlar • 4. Metoklopramid ve benzerleri • Alizaprid • Sisaprid ve benzerleri • 5. Domperidon • 6. Antiserotonerjik Antiemetik İlaçlar • Ondansetron hidroklorür • Granisetron hidroklorür • Tropisetron • Palonosetron • 7. Trimetobenzamid • 8. Diğer Antiemetikleri • Glukokortikoidler • Aprepitant • Olanzapin • Dronabinol • Nabilon • Antiemetiklerin Kullanılışı • Müstahzar Örnekleri •

Emezis ve fizyolojik yönü

Kusma, mide ve ince barsağın üst kısmının içeriğinin diyafragma ve karın kaslarının kasılması sonucu ağız yolundan dışarı boşalmasıdır. Kusmaya çoğu kez, salivasyon (ağızdan salya akması), üşüme–titreme, ciltte solma ve terleme gibi otonom sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı belirtiler eşlik eder. Kusma öncesinde, fenalık duygusunun ağır bastığı özel bir duyumsama durumu olan **bulantı** ortaya çıkar; kusma sırasında da devam eder. Bulantı ve kusma hali tek sözcükle **emezis** diye adlandırılır.

Kusma nörofizyoloji bakımından karmaşık bir reflekstir ve beyin sapında bulunan **kusma merkezi** tarafından koordine edilir. Bulantı ve kusma bir hastalık değil, çeşitli hastalıkların semptom ve işaretlerinden biridir. **Kusma merkezi,** santral sinir sisteminde (SSS) 4. ventrikülün tabanında ve kemoreseptör tetikleyici bölgenin (CTZ, chemoreceptor trigger zone) hemen yanında yer alır. Bu merkez aşağıda belirtilen kusma ile ilgili hareketleri başlatan ve onları koordine eden motor bir merkezdir. Bu merkezden kalkan eferent uyarılar kusmanın **üç dönem**ini oluşturan **aşağıdaki olayları koordine eder:**

(i) **Boşalma–öncesi**: Bu sırada midede genel bir gevşeme ve ters peristaltik hareketler (retroperistaltizm) ortaya çıkar; bunlar normalde olduğu gibi antruma doğru değil, kardia'ya doğrudur. (ii) **Öğürme**: Glottis kapalı durumda iken gelişen karın, diyafragma ve interkostal kasların kasılması durumudur; kasılmaların kuvveti, öğürme aşamasında mide içeriğini dışarı atmaya yeterli değildir. (iii)**Boşalma**: Yukarıda sayılan kasılmaların kuvvetlenmesi, mide fundus kaslarının, gastroözofageal sfinkter ile yukarı özofagus sfinkterinin gevşemesi sonucu mide içeriği dışarı boşaltılır. Bu sırada epiglottis larenksi kapatmış ve solunum tutulmuştur.

Bazen mide içeriği çizgili kaslarda bir kasılma olmadan özofagus sfinkterlerinin gevşemesi sonucu ağıza gelebilir; buna **regürjitasyon** denir. Bazen de sadece özofagus alt sfinkteri gevşer ve mide içeriği kısa bir süre için özofagusun alt kısmına geçer; buna **gastroözofageal refluks** (reflu veya röflü) adı verilir, hastalık şeklinde kronik bir durum olarak ortaya çıkabilir. Son durumda asid mide içeriği, özofagusun alt kısmı mukozasında tahrişe bağlı kronik özofajit yapar (**gastroözofageal reflu hastalığı** [**GÖRH,** GERD, "gastroesophageal reflux disease"]).

Antiemetik ilaçlar emezis halini (bulantı, kusma ve öğürmeyi) önleyen veya ortadan kaldıran ilaçlardır. Etki yerleri genellikle SSS'dir. Ancak ilaçların çoğunun periferik yapılardaki etkilerinin antiemetik etkinliklerine büyük katkısı vardır.

Çeşitli yerlerden gelen duyusal uyarılar, emezis refleksini aktive ederler. bunların başlıcaları şunlardır:

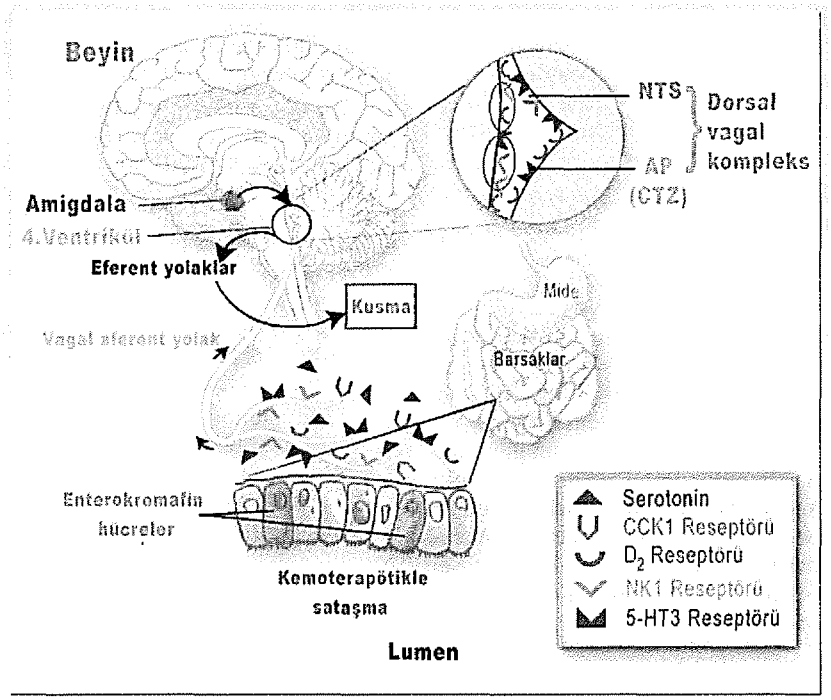
(i) Gastrointestinal kanal mukozası ve diğer viserlerdeki duyusal sinir uçlarının patolojik olaylar (iltihap ve iskemi gibi) ya da ağızdan alınan ilaç, zehirli madde veya bakteri toksinleri ile uyarılması: Bu uyarılar ya vagus içindeki aferent liflerle doğrudan doğruya veya splanknik sinirler içindeki sempatik aferent liflerle omurilik üzerinden dolaylı olarak beyin sapına ulaştırılırlar. Vagusun duyusal gangliyonu olan ganglion nodosum'un ilaçlarla (örneğin veratrum alkaloidleri ile) uyarılması da vagal aferent lifleri aktive eder ve emezise neden olur. Sitotoksik kanser ilaçları, bazıları ile (sisplatin ve siklofosfamid gibi) daha belirgin olmak üzere, parenteral verildiklerinde bile, bazen şiddetli olabilen bulantı ve kusma yaparlar. Bu, durdurulmadığı takdirde kanser hastasının tedavisine devam mümkün olmayabilir. Bu ilaçların yaptığı emezisin kısmen, mide–barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerin kanser ilacı tarafından parçalanması sonucu salıverilen serotonin'in çevredeki aferent sinir uçlarını, $5\text{–}HT_3$ reseptörleri aracılığı ile stimüle etmesine bağlı olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Gastrointestinal sistem mukozasındaki duyusal sinir uçlarının uyarılmasına bağlı bulantı ve kusmanın mekanizması, kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçların yaptığı emezis örnek alınarak Şekil 98.1'de şematik olarak gösterilmiştir.

(ii) SSS içinde oluşan uyarılar: Ruhsal nedenlere bağlı (psikojenik) emezis bu şekilde oluşur. Göz ya da burundan gelen uyarıların algılanmasından (iğrenç bir manzara görme veya fena bir koku alma gibi) sonra oluşan uyarılar da emezis'e neden olur. Kafa–içi basıncın artması da önemli bir emezis nedenidir.

(iii) Kemoreseptör tetikleyici bölge (KTB/CTZ)'nin sistemik dolaşıma giren ilaçlar, diğer ksenobiyotikler ve endojen toksinler tarafından direkt olarak uyarılması: **KTB,** beyin sapında 4. ventrikülün tabanında area postrema'da lateral retiküler formasyon içinde bulunan bir kemoreseptör bölgesidir ve aynı zamanda duyusal bir nukleus'tur. Vagus sinirinin aferent (duyusal) aksonlarının sinaps yaptığı nucleus tractus solitarii (NTS)'ye yakındır ve onunla bağlantılıdır. Bu bölgede kan–beyin engeli yoktur. CTZ, SSS içinden gelen bir kısım duyusal uyarıları ve periferden gelenlerin çoğunu kusma merkezine gönderen bir röle istasyonu görevi yapar. Aynı zamanda kandaki emetojen (bulantı-kusma yapıcı) maddelerin sensörüdür.

CTZ'yi doğrudan uyaran ilaçlar ve diğer kimyasal etkenler arasında kan üresi, dopaminerjik ilaçlar ve kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar önemli bir yer tutarlar. Sitotoksik kanser ilaçlarının emetojenik potansiyelleri 36. Konuda gösterilmiştir. Kadınlarda ve genç yaşlarda kemoterapötiklerin kusma oluşturma riski daha fazladır. Gebeliğin başlangıcında hormonal düzenin değişmesine bağlı olarak bulantı ve kusma oluşabilir. Radyasyona maruz kalma, olasılıkla vücutta oluşan serbest radikaller nedeniyle, emezis yapar.

CTZ'deki nöronlarda yoğun şekilde serotonin $5\text{–}HT_3$, dopamin D_2, kolinerjik M_1 ve opioid reseptörleri bulunur.



Şekil 98.1 Kemoterapötik ilaçların kusma oluşturma mekanizması. Kemoterapi verilmesinden sonra ortaya çıkan serbest radikaller barsaklardaki enterokromafin hücrelerden serotonin salıverilmesine yol açar. Serotonin vagus siniri içinde barsak çeperine gelen vagal aferentlerin ucunda bulunan 5-HT_3 tipi reseptörleri uyarır. Bu uyarı aferent liflerle beyin sapındaki dorsal vagal komplekse iletilir. Beynin diğer bölgelerinden gelen uyarılarla modifiye edilen emetik uyarı, anatomik olarak ayrımı yapılamayan bir santral patern jeneratör bölgesi aracılığıyla eferent yolaklara aktarılır ve kusma gerçekleşir. Bu mekanizmada önemi gösterilen santral ve periferik reseptörler şematik olarak gösterilmiştir (Hesketh, 2008'den yararlanarak hazırlanmıştır).

NTS de 5-HT_3, D_2, M_1 ve opioid reseptörlerden zengindir; ayrıca histamin H_1 reseptörler de bulunur. Bunların aktivasyonu nöronların duyarlığını artırır. Antidopaminerjik ilaçlarla bu reseptörlerin bir kısmının blokajı, röle istasyonunun çeşitli yerlerden gelen uyarılara duyarlığını azaltır veya tam bir inhibisyon yapar. Beyin sapında emezis ile ilgili yukarıda adı geçen bölgelerde yoğun şekilde P maddesi (substans P) ve bu maddenin selektif olarak etkilediği nörokinin-1 tipi taşikinin reseptörlerinin (NK-1) varlığı gösterilmiştir. Deney hayvanlarında emezisle ilgili ilaç deneylerinde kullanılan bir hayvan türü olan gelincikte area postrema'ya lokal olarak P maddesi uygulanması kusmaya yol açar. Son yıllarda bu bulgulardan yola çıkarak, NK-1 reseptör antagonistlerinin kemoterapi sırasında ortaya çıkan bulantı ve kusma üzerine antiemetik etkinlikleri araştırılmıştır. Bu maddelerden **aprepitant,** klinik denemelerde orta ve yüksek derecede emetojenik kemoterapilere bağlı emezisin önlenmesinde oldukça etkili bulunmuştur. Bu ilaç ülkemizde de antiemetik olarak ruhsat almıştır ve özelliklerine ayrıntılı olarak aşağıda değinilmiştir.

(iv) İç kulaktaki denge organının, taşıt tutması halinde veya iç kulak hastalıklarında olduğu gibi, uyarılması: Bu şekilde oluşan emezis'e bazen vertigo (baş dönmesi) de eşlik eder.

Kusma, rodentler gibi bazı deney hayvanı türlerinde olmaz. Kusturucu ve antiemetik ilaçların etkisi en iyi şekilde gelincik ("ferret")'lerde ve köpeklerde incelenir.

Mide–barsak motilitesinin (hareketliliğinin) fizyolojisi

Mide–barsak düz kasları, longitüdinal ve sirküler kas tabakaları arasında yerleşmiş olan parasempatik gangliyon hücrelerinin (primer kolinerjik nöronların) yaptığı **myenterik pleksus**'tan (**Auerbach pleksusu**), çeşitli nöron ve ara nöronlardan oluşan **enterik sinir sistem**inin (ESS) kontrolu altında otonomik bir şekilde işlev yaparlar. Bu sistemin mide–barsak mukozasındaki dış salgı bezlerinin işlevini düzenleyen bölümü **submukozal pleksus (Meissner pleksusu)**'dur. ESS'nin yapısına ayrıntılı olarak 70. Konunun başında değinilmiştir. Barsakta ESS şebekesi içindeki nöronlar bütünleşik bir şekilde depolarize edilir ve depolarizasyon dalgası, insanda barsak boşken, **hareket eden myoelektrik kompleks** denilen bir kalıp oluşturur; bunun barsak hareketlerine yansıması, **hareket eden motor kompleks** denilen hafif ritmik kasılmalardır. 80–110 dakikada bir ortaya çıkar ve yavaş olarak anal yönde yayılır, bu sürenin sonunda başladığı yerde yeniden ortaya çıkar. Dört dönemden oluşur, ritmik kasılmaların belirginleştiği dönem, 3. dönemdir. İnsanda diğer bir bütünleşik kasılma kalıbı, mide–barsak lumenine besin maddelerinin ulaşması ile tetiklenen **peristaltizm**'dir. Bunlar, esas olarak, dakikada 12–15 kez tekrarlayan ve kısa mesafeye yayılan, anal yönde itici hareketlerden oluşur; arada düzensiz, yayılmayan kasılmalar olur.

Myenterik pleksusta barsak hareketlerini başlatan **primer hücreler,** somaları pleksus içinde yerleşmiş olan kolinerjik nöronlardır; bunlar aslında parasempatik gangliyon hücreleridir. Bu nöronların çalışması **aşağıdaki üç nöron grubu tarafından modüle edilir:** (i) İntrinsik (barsak çeperinin dışına geçmeyen) **primer aferent nöronlar** (mukozada ve submukozada yerleşmiş serotonin ve diğer lokal hormonlarla dolu **enterokromafin hücreler**den lumeni dolduran içeriğin mekanik uyarısıyla salıverilen serotonin tarafından uyarılır), (ii) Kolinerjik, serotonerjik, dopaminerjik ve non–adrenerjik non–kolinerjik (NANK)

(enkefalinerjik, motilinerjik, diğer peptiderjik, nitrerjik, purinerjik vd.) **ara nöronlar** ve (iii) Ekstrinsik (dışardan gelen) **preganglİyonik parasempatik aksonlar, postganglİyonik sempatik aksonlar** ve duyusal sinir lifleri. Bu modülasyon sonucu koordineli ve bütünleşik (integre) peristaltik hareket kalıpları ortaya çıkar.

EES'de, peristaltik hareketlerin oluşmasına katkıda bulunan basitleştirilmiş bir nöronal devre şeması Şekil 98.2'de gösterilmiştir. Primer kolinerjik nöronu ve onun mide–barsak düz kaslarında etkilediği muskarinik reseptörleri aktive eden muskarinik agonist veya antikolinesteraz nitelikteki kolinerjik ilaçlar, peristaltik hareketler yanında mide–barsak tonusunu da artırdıklarından verimli bir motor etkinliğe neden olmazlar. Verimli bir peristaltik (itici) hareket oluşması için barsak segmentinin oral yöndeki bölümü kasılırken anal yöndeki bölümünün gevşemesi gerekir (Şekil 98.1). Metoklopramid ve benzeri **prokinetik ilaçlar,** primer kolinerjik nöronları modüle eden ara nöronlar üzerindeki presinaptik ve postsinaptik dopaminerjik (D_2) ve serotonerjik (5–HT_3 ve $5HT_4$) reseptörleri aktive veya antagonize ederek verimli peristaltik hareketleri güçlendirirler.

I. Emetik İlaçlar

Ağızdan alınan maddelerle olan akut zehirlenmelerin tedavisi gibi kısıtlı bir amaçla hastayı kusturmak ve böylece midedeki zehiri uzaklaştırmak için kullanılan ilaçlardır. Ayrıca birçok ilacın (özellikle ağız yolundan alındığında) bir **yan tesir olarak** ortaya çıkan zayıf, bazen güçlü emetik etkisi vardır.

Emetik ilaç olarak günümüzde parenteral yoldan verilen apomorfin ve ağız yolundan verilen ipeka kullanılır. İpekanın kusturucu etkisi esas olarak içinde bulunan **emetin** adlı alkaloide bağlıdır (bkz. 30. Konu). Eskiden bakır sülfat, çinko sülfat ve antimon potasyum tartrat (kusturucu tartar) solüsyonları ve hipertonik sodyum klorür solüsyonu, ağızdan verilerek kusturma amacıyla kullanılmışlardır. Bunların yan tesirlerinin fazlalığı (bakır ve çinko tuzlarının hemolitik ve nefrotoksik tesirleri ve aşırı miktarda sodyum klorür absorpsiyonuna bağlı ölüm gibi) ve yaptıkları kusmanın yetersiz olması nedeniyle kullanılmalarından vazgeçilmiştir. Boğaza parmak sokmak suretiyle yapılan kusturmanın da mideyi boşaltıcı etkisi fazla değildir.

Apomorfin sadece parenteral olarak verilebilir ve CTZ'yi direkt olarak uyararak bulantı ve kusmaya neden olur. Ağızdan verildiği yukarıda belirtilen ilaçların çoğu, mide mukozasındaki aferent sinir uçlarını uyararak kusma merkezini esas olarak duyusal sinirler aracılığı ile stimüle ederler. Ancak, bu ilaçlar deneysel olarak (örneğin köpeklere) i.v. yoldan verilirlerse CTZ'yi uyarabilirler ve apomorfin gibi bu mekanizma ile kusma oluştururlar.

İPEKA

İpeka, Güney Amerika'da yetişen Cephaelis ipecacuanhae bitkisinin kurutulmuş kök veya rizomlarından elde edilen, alkaloid içeriği standartlaştırılmış bitkisel bir drogdur. Toz, ekstre, şurup, tentür ve sıvı ekstre şeklindeki standardize ipeka preparatları kusturucu ve ekspektoran olarak kullanılır.

Kusturucu olarak genellikle kullanılan ipeka preparatı, Birleşik Devletler Farmakopesinde tanımlanan **ipeka şurubu (USP)**'dir. Bu şurubun 20 ml'lik olağan dozu, 25–32 mg total (eterde çözünür) alkaloid içerir. 1974 tarihli yürürlükten kalkmış Türk Farmakopesi 1974'teki ipeka şurubu içinde çok daha az alkaloid içerir; 20 ml dozunda belirgin bir kusturucu etki yapmaz (11. Baskı, s. 1396).

İpeka şurubu (USP) ağızdan 20 ml dozunda verilmek suretiyle kusturucu olarak kullanılır; bu doz 1–11/2 bardak (200–300 ml) su ile alınır. Genellikle alınışından sonra 20 dakika içinde kusma meydana getirir. 1–12 yaşlar arasındaki çocuklarda 15 ml verilir. 9–12 aylık bebeklerde doz 10 ml ve 6–8 aylık olanlarda 5 ml'dir; bunlarda tıbbi gözetim altında sadece hastanede kullanılmalıdır. Daha küçük olanlarda kullanılmaz. Etkisi mide mukozasının tahrişine bağlıdır ve nöroleptik ilaçlar tarafından tam önlenemez. Kusturucu etkisi ve yan tesirleri esas olarak, içindeki etkin alkaloid olan **emetin**'e bağlıdır.

İpeka şurubu verilenlerde 30 dakika içinde kusma olmazsa, ikinci bir doz daha verilebilir; fakat bu dozun toksik tesir oluşturma olasılığı nedeniyle, böyle bir durumda dozu tekrarlamaktansa ağız yoluyla zehirlenenlerde mide yıkanması tercih edilir. İkinci doz verildiği halde kusma olmamışsa, mide yıkama mutlaka yapılmalıdır.

Absorbe edilen ipekanın başlıca **iki yan tesiri** vardır: (i) SSS'ni deprese edebilir; fakat depresyon apomorfin'in yaptığına göre daha hafiftir. (ii) Kardiyotoksik etki potansiyeli vardır; atriyum fibrilasyonu ve iletim bozuklukları yapabilir. Çocuklarda yan tesirleri daha seyrek ve daha hafif olur. Onun için bu yaş grubunda kullanılması tercih edilir.

APOMORFİN

Morfin'in konsantre sülfirik asidle kaynatılması ve molekülündeki oksijen köprüsünün yıkılması sonucu oluşan bir türevdir. Molekülünün üç boyutlu yapısı bakımından morfine değil, dopamine benzer. Kusturucu olarak injeksiyonla verilmesi gerekir.

CTZ'yi stimüle etmesi bu yerdeki nöronların **dopaminerjik reseptörlerini** aktive etmesine bağlıdır. İnsanda dopamin, levodopa, bromokriptin ve Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan diğer dopamin agonistleri ve dopaminin parsiyel agonisti olan ergot alkaloidleri, yeterli dozda verildiklerinde aynı mekanizma ile bulantı ve kusmaya neden olurlar. Morfin'in kusturucu etkisi de kısmen bu şekilde olur. Buna karşılık amfetamin gibi SSS'de dopaminerjik sinir uçlarından dopamini salıvererek etki yapan ilaçlar CTZ'yi uyarmazlar ve bulantı–kusma oluşturmazlar; bu gözleme dayanarak CTZ'da dopaminerjik sinir ucu bulunmadığı, fakat dopaminerjik reseptör içeren non-dopaminerjik nöronlar bulunduğu ileri sürülmüştür.

CTZ'deki nöronların dopaminerjik reseptörleri, beyinin diğer yerlerindeki ve hipofizdeki hücrelerin reseptörleri gibi, D_2 tipi reseptörlerdir; apomorfin'in ufak miktarları ile uyarılırlar. Periferde bazı damar yataklarının düz kas hücrelerindeki dopamin reseptörleri ise bunlardan farklıdır ve apomorfinin insanda kusturucu olarak kullanılan ufak dozları ile aktive edilmezler. Bunların yeterli dozda apomorfin ve diğer dopaminerjik agonistler tarafından uyarılması vazodilatasyona ve hipotansiyona neden olur.

Apomorfin toksisitesi ve zehirlenmede mide boşaltmak için ipeka'nın ve mide yıkamanın tercih edilmesi nedeniyle artık kusturucu olarak kullanılmaz. **Parkinson hastalığı** tedavisinde kullanılışına 69. Konuda değinilmiştir. Ayrıca, apomorfin küçük dozlarda sublingual yoldan **erektil disfonksiyonun (impotansın) düzeltilmesi** için

kullanılır. Bu indikasyonda tercihan tip 5 fosfodiesteraz inhibitörü ilaçlar kullanıldığından (bkz. 39. Konu) apomorfin geri planda kalmıştır.

Apomorfinin diğer farmakolojik özellikleri, ve kullanılışı ve yan tesirleri Kitabın 11. Baskısında daha ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

II. Antiemetik ve Prokinetik İlaçlar

Çeşitli hastalıklar, zehirlenme, taşıt tutması ve bazen gebelik sırasında oluşan devamlı emezis hallerinin ve kemoterapiye bağlı veya postperatif emezisin önlenmesi veya tedavisi için kullanılan ilaçlardır. Genel bir kural olarak emezisi önlemekte, tedavi etmeye göre daha başarılı olurlar. Emezisi önlemek için söz konusu ilaçların ağız yolundan alınan müstahzarları tercih edilir; tedavi için ise süpozituvarları veya parenteral verilişe özgü preparatları daha yararlıdır.

Emezis oluşturan etkenlerin farklı mekanizmalarla etki yapmaları gibi, antiemetik ilaçlar da değişik mekanizmalarla etkinlik gösterirler. Bundan dolayı belirli bir durumda bir antiemetik ilaç türü etkili olduğu halde, diğer tür antiemetikler etkisiz bulunabilir.

Bazı durumlarda, emezis tamamen psikolojik nedenlere bağlıdır veya emezis oluşmasında psikolojik etkenlerin kısmen katkısı vardır. Böyle durumlarda plasebo veya hipnosedatif bir ilaç da emezisi geçirebilir. Bu nedenle antiemetik ilaçların değerlendirilmesinde, plasebo kontrollu çift-kör teknikle inceleme yapılması mutlaka gereklidir.

Antiemetik ilaçlar, farmakolojik etki kalıplarına göre aşağıdaki gruplar halinde sınıflandırılırlar. Bunlardan metoklopramid ve benzerlerinin prokinetik etkisi de vardır.

1. SKOPOLAMİN (HYOSİN) HİDROBROMÜR

Parasempatolitik etkili bir belladon alkaloididir. Antiemetik etkisi diğer belladon alkaloidi olan atropininkine göre daha fazladır. Genel farmakolojik etkilerine ve yan tesirlerine 72. Konuda değinilmiştir. Antiemetik etkisi, beyin sapında vestibüler yolaklar üzerinde yer alan kolinerjik sinapsları bloke etmesine bağlı olabilir.

Vestibüler sistemin uyarılmasına bağlı olarak gelişen **taşıt tutmasının** önlenilmesi için kullanılır. Etkisi kısa olduğu için ve dozu tekrarlandığında yan tesir sıklığı arttığı için daha ziyade kısa-süren yolculuklardan önce bir kez alınması tercih edilir. Uzun süren yolculuklar için antihistaminik ilaçların alınması daha uygun olur. Bazı ülkelerde **transdermal terapötik sistem (flaster)** şeklinde ciltten absorpsiyona bırakılan şekilleri de pazarlanmıştır. Türkiye'de de ruhsatlandırılan, fakat halen üretilmeyen bu şekil uzun yolculuklarda da kullanılabilir; yolculuk bitince flaster, yerinden kaldırılıp atılır.

Ağızdan 0.1–0.6 mg dozunda kullanılır; 50 mg efedrin ile birlikte alındığında daha etkili olduğu bulunmuştur. Parasempatolitik yan tesirler ve sedasyon yapar.

2. ANTİHİSTAMİNİKLER

Difenhidramin, onun kloroteofilin türevi olan dimenhidrinat, hidroksizin,siklizin, buklizin, meklizin, sinarizin ve fenotiazin türevi bir ilaç olan prometazin gibi histamin H_1 reseptör blokörü klasik antihistaminikler (bkz. 86. Konu) aşağıda belirtilen durumlarda antiemetik etki gösterirler; bu ilaçların vertigoyu giderici (antivertigo) etkileri de vardır: (i) Taşıt tutması ve vestibüler kaynaklı diğer bulantı–kusma halleri (Menière sendromu, labirintitis ve iç kulak üzerindeki cerrahi girişimler gibi). (ii) Gebelik kusmaları. (iii) Bazıları diğer durumlarda da etkilidirler (bkz. Tablo 98.2).

Antihistaminikler taşıt tutmasına (hareket hastalığına) karşı profilaktik olarak kullanıldıklarında, yerleşmiş olan emezise karşı kullanıldıklarından daha fazla etkilidirler. Yolculuğun başlagıcından genellikle en az yarım saat önce yutulurlar. Meklizin hariç diğerleri, kısa etki süreli oldukları için 4–6 saatte bir tekrar alınırlar. Meklizin'in etkisi biraz daha geç başlar ve 12–14 saat sürer.

Hareket hastalığına karşı en etkili antihistaminiklerden biri olan **dimenhidrinat,** başlangıçta ağızdan 50–100 mg alınır; sonra 6 saatte bir 50 mg dozunda tekrarlanır. Çocuklarda günlük dozu 5 mg/kg'dır (günde maksimum 300 mg) ve bölünmüş dozlar halinde verilir. **Difenhidramin** başlangıçta 50 mg verilir ve sonra aynı doz yemeklerden önce tekrarlanır. Çocuk dozu dimenhidrinatınki gibidir. **Meklizin,** hareket hastalığına karşı yolculuktan en az 1 saat önce 25–50 mg alınır ve duruma göre bu doz 24 saatte bir tekrarlanır. Diğer bir antihistaminik ilaç olan **sinarizin** başlangıçta 5 mg alınır ve 6 saatte bir aynı doz tekrarlanır. Diğer ilaçların mutad dozları 90. Konuda gösterilmiştir. Gebelik kusmalarına karşı, taşıt tutmasına karşı tavsiye edilen günlük dozlarda kullanılırlar. Vertigoya karşı, hareket hastalığına karşı olduğundan daha yüksek dozda kullanmak gerekebilir.

Antihistaminik ilaçların yan tesirlerine 86. Konuda değinilmiştir. En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk ve parasempatolitik yan tesirlerdir (ağız kuruluğu, görme bulanıklığı ve kabızlık gibi). Meklizin ve piperazin türevi diğer antihistaminiklerin deney hayvanlarında yüksek dozda teratojenik etki yaptıkları bildirilmiştir. Gebe kadınlarda geniş ölçüde yapılan incelemeler, onların mutad dozda aldıkları antihistaminiklerin fötusta konjenital anomali yapmadıklarını göstermiştir. Buna 90. Konuda değinilmiştir.

3. NÖROLEPTİK İLAÇLAR

Fenotiazin türevi nöroleptik ilaçların alifatik ve piperazin türevi olanları veya butirofenon türevi nöroleptik ilaçlardan haloperidol, CTZ'yi inhibe etmek suretiyle, bu yapının uyarılmasına bağlı emezis hallerinin tedavisinde yararlı olurlar. Bunlar içinde en güçlü antiemetik etki gösterenler piperazin türevi olan **proklorperazin, trifluoperazin** ve **perfenazin**'dir. Alifatik bileşiklerden **klorpromazin, asepromazin ve promazin** de antiemetik olarak kullanılabilir; ancak sedatif etkilerinin daha fazla oluşu nedeniyle tercih edilmezler.

Özellikle metabolik (üre gibi) veya ekzojen toksinlerin yaptığı emeziste, radyasyon hastalığında, antineoplastik ilaçlarla tedavi sırasında veya ameliyatlardan sonra (postoperatif) ortaya çıkan bulantı ve kusmalara ya da opioid ilaçların, yaygın tümörlerin ve migrenin yaptığı emezise karşı kullanılırlar. Gebelik kusmalarını durdurabilirler; fakat bu durumda, uzunca bir süre kullanılmaları gerektiğin-

den ve sürenin uzaması yan tesir insidensini artırdığından rutin olarak tavsiye edilmezler; sadece, diğer ilaçlara yanıt vermeyen ve gebenin beslenmesini tehlikeye sokan inatçı gebelik kusmalarında kullanılabilirler. Son dönem kanser olgularındaki emezise karşı da etkilidirler. Taşıt tutmasını önleyemezler; ancak başlamış olan kusmayı düzeltebilirler ve ayrıca vertigo ve labirent bozukluklarına bağlı bulantı ve kusmayı giderebilirler. Uzun süren hıçkırığı geçirmek için de kullanılabilirler.

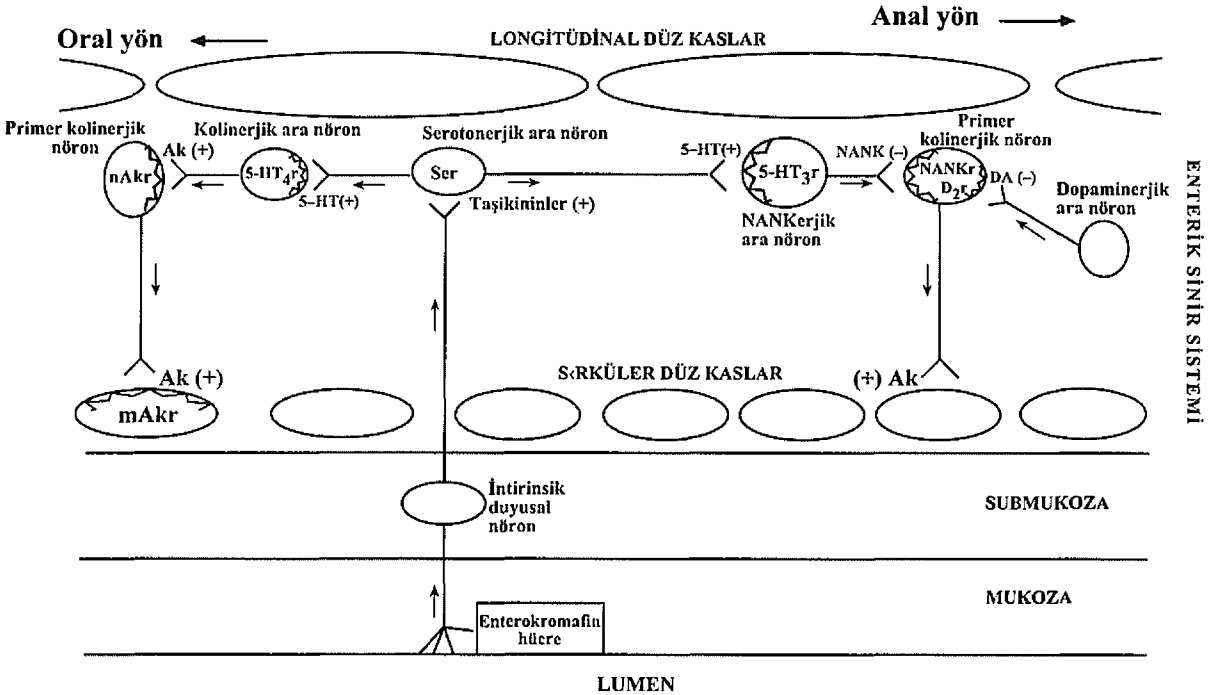
Belirtilen indikasyonlarda en sık kullanılan nöroleptik ilaç, bir fenotlazin türevi olan proklorperazin'dir. 2 yaşın veya 9 kg'ın altındaki çocuklara, hayat kurtarıcı olması durumu hariç verilmemelidir. Klorpromazin i.m., oral veya rektal yoldan verilebilir. Haloperidol i.m. ya da ağızdan verilebilir. Bu grup ilaçlar akut distonik reaksiyona (özellikle çocuklarda) neden olabilirler. Nöroleptik ilaçların diğer farmakolojik etkilerine ve yan tesirlerine 62. Konuda değinilmiştir.

4. METOKLOPRAMİD ve BENZERLERİ

Metoklopramid

Metoklopramid, benzamid türevi bir dopamin antagonistidir. Bir antiaritmik ilaç olan prokainamide yapıca benzer, fakat onun kardiyak etkilerini belirgin derecede göstermez .

Metoklopramidin farmakolojisi görece karmaşıktır. Küçük dozlarda santral sinir sisteminde ve periferde dopamin D_2 reseptörlerini bloke eder. Yüksek dozda daha belirgin olmak üzere, serotonin 5–HT_3 reseptörlerini bloke eder. Bu bakımdan ondansetron ve benzeri antiemetik ilaçlara benzer. Öte yandan serotonin 5–HT_4 reseptörlerin agonistidir; onları aktive eder. Mide-barsak kanalı çeperinde 5–HT_4 reseptörlerin hiç olmazsa bir kısmı, "enterokromafin hücre–intrinsik primer duyusal nöron–serotonerjik ara nöron devresi" üzerinden aktive edilen **kolinerjik ara nöronlar üzerinde postsinaptik reseptör olarak bulunur.** 5–HT_3 reseptörler ise primer kolinerjik nöronu inhibe eden ve NANK türü bir nöromodülatör salıveren NANK ara nöronları üzerinde bulunur (Şekil 98.2). Bu inhibitör ara nöronlar, serotonerjik ara nöronlar tarafından aktive edilir; metoklopramid 5–HT_3 reseptörleri bloke ederek primer kolinerjik ara nöronu dolaylı olarak stimüle eder. Primer kolinerjik nöron üzerinde veya onun akson uçlarında bulunan dopamin D_2 reseptörlerin dopaminerjik ara nöronlar tarafından aktivasyonu ise bu nöronları inhibe eder. Metoklopramid D_2 reseptörleri bloke etmesi nedeniyle de primer kolinerjik nöronu stimüle eder. Böylece metoklopramid gibi 5–HT_4 reseptörleri aktive, 5–HT_3 ve D_2 reseptörleri antagonize eden ilaçlar, peristaltik hareketler sırasında barsak veya mide segmentinin oral yöndeki kısmında kasılmayı ve anal yöndeki kısmında gevşemeyi güçlendirerek hareketin, barsak içeriğini anal yönde itme bakı-



Şekil 98.2 İnce barsağın yukarı kısmında enterik sinir sisteminin submukozada yerleşmiş intrinsik (primer) duyusal nöronu ve longitüdinal ve sirküler düz kas hücre tabakaları arasında yerleşmiş serotonerjik, kolinerjik, NANKerjik ve dopaminerjik ara nöronları ile primer kolinerjik nöronlar (parasempatik kolinerjik nöronlar)'dan oluşan ve prokinetik ilaçların barsak motilitesi üzerindeki stimule edici etkisine aracılık eden bölümünün basitleştirilmiş olarak şematik gösterilişi. Sinapslarda ve kavşaklarda impuls aşırımını sağlayan nöromediyatörler, yerine göre, serotonin (5–HT), asetilkolin (Ak), dopamin (DA) veya non–adrenerjik non–kolinerjik (NANK) bir nöromediyatördür. Bunlar postsinaptik membranda kendilerine uyan serotonerjik 5–HT_3 ve 5–HT_4 (5–HT_3r ve 5–HT_4r), nikotinik ve muskarinik kolinerjik (nAkr ve mAkr), NANKerjik (NANKr) ve D_2 dopaminerjik (D_2r) reseptörler üzerine etki ederler. (+) işareti stimülan etkiyi, (–) ise inhibitör etkiyi gösterir. Oklar impulsun akış yönünü belirtir. Ana sinapstaki veya nöroefektör kavşaktaki aşırımı modüle eden presinaptik nitelikteki sinapslar, şekilde karışıklığı önlemek için gösterilmemiştir.

mından etkinliğini ve verimliliğini artırırlar (Şekil 98.2). 5–HT_4 reseptörlerin mide–barsak kanalı myenterik pleksusunda, P maddesi ve diğer nörokininleri salıveren peptiderjik sinir uçlarında da yerleştiği saptanmıştır. Bunların aktivasyonu, nörokininlerin salıverilmesini artırır; nörokininler barsaktaki aferent sinir uçlarını ve barsak düz kasını stimüle eder. Opioid ilaçlar ve atropin gibi parasempatolitik ilaçlar metoklopramidin mide–barsak motilitesi üzerindeki artırıcı etkisini antagonize ederler.

Metoklopramidin mide–barsak kanalının motorik fonksiyonları üzerindeki stimülan etkisi, özofagustan proksimal jejunuma kadar uzanan ve mide ile duodenumu içine alan bölgeye **kısıtlıdır.** Bu bölgede motiliteyi ve bu arada peristaltik hareketleri stimüle eder; buna **prokinetik veya gastrokinetik etki** denilir. Prokinetik etkisiyle **midenin boşalmasını hızlandırır.** Özofagusun peristaltik hareketlerini ve alt özofagus sfinkterinin tonusunu artırır. Kolonlar ve ileum motilitesi üzerindeki etkisi pek belirgin değildir.

Yüksek dozda verilen metoklopramidin emetojenik kanser ilaçlarının yaptığı emezisi önlemesi, ondansetron ve benzeri ilaçların etki mekanizmasına benzer şekilde, 5–HT_3 reseptörleri bloke etmesi ile ilgili olabilir.

Metoklopramidin farmakolojik etki profili, kısmen nöroleptik ilaçlarınkine (bkz. 62. Konu) benzer. Onlar gibi CTZ'yi inhibe ederek güçlü **antiemetik etki yapar.** Terapötik doz aralığının alt kısmına uyan dozlarda antiemetik etkisi, antidopaminerjik etkinliğine dayanır. Metoklopramidin, nöroleptiklerin aksine antipsikotik etkisinin olmadığı ileri sürülmüş ise de, onlarınki kadar belirgin olmayan böyle bir etkisinin olduğu bulunmuştur. Ekstrapiramidal yan tesirleri, nöroleptiklerinkine yakın derecededir; çocuklarda ve kadınlarda daha fazla olmak üzere akut distonik reaksiyona, yüz ve diğer yerlerdeki kasların kasılmasına ve okülojirik krize neden olabilir. Bu durum biperiden veya benzeri bir santral antikolinerjik ilaçla düzeltilebilir (bkz. 69. Konu). Nöroleptikler gibi, prolaktin salgılanmasını belirgin derecede artırır.

Farmakokinetiği: Ağız yolundan verildiğinde, tama yakın derecede absorbe edilir. Fakat biyoyararlanımı bireyler arasında belirgin değişkenlik gösterir. Oral biyoyararlanımının %32 ve %98 arasında değiştiği saptanmıştır. Bu durum, barsaktan absorbe edildikten sonra ilk geçişte karaciğerdeki eliminasyon hızının bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesine bağlıdır. Bu nedenle oral dozunun etki gücü ve süresi, kişiden kişiye fazla değişir. Absorpsiyonu hızlı olur; yutulmasından 30 dakika sonra plazma düzeyi ve etkisi doruğa çıkar. Esas olarak karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; alınan dozun yaklaşık % 20'si değişmeden böbrekten itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2.6–5.4 saat (ortalama 4.5 saat)'tir. Böbrek yetmezliğinde bu değer 14 saat dolayına yükselir. Böbrekten değişmeden atılan fraksiyonunun fazla olmamasına karşın, böbrek yetmezliğinde eliminasyonunun yavaşlaması; bu organdan atılması yavaşlayan konjügat şeklindeki metoklopramid metabolitlerinin karaciğerden safra ile barsağa atılmasının artmasına ve barsaktan geçerken geriye alınarak enterohepatik siklusa girmesi ile açıklanır.

Kullanılışı: Metoklopramid **aşağıdaki indikasyonlarda kullanılır: (i) Antiemetik olarak kullanılışı:** Antiemetik olarak kullanılış yerleri klorpromazin ve benzeri antiemetiklerinkine benzer; postoperatif kusmaya karşı ve toksine, antineoplastik kemoterapiye, radyasyona, kronik böbrek yetmezliğine, morfin ve benzeri narkotik analjeziklere bağlı kusmaya karşı kullanılır. Gastroduodenal ve biliyer hastalıklarla ilişkili emezise karşı fenotiyazinlerden daha üstündür. Gebelik kusmasına karşı etkilidir; fakat bu indikasyonda kullanılması genellikle tavsiye edilmez. Antineoplastik ilaçlara veya radyasyona bağlı emezisi önlemek için tek ve yüksek dozda verilen metoklopramid bir alternatiftir, ancak 5-HT_3 reseptör antagonistlerinin kullanıma girmesinden sonra eskiye oranla daha az tercih edilmektedir. Deksametazon (günde 10–20 mg i.v. 5 dakika süren injeksiyon veya infüzyon) ile kombine edilmesi, kanser kemoterapisine bağlı emezisteki etkinliğini artırır. Hiperprolaktinemi yaptığından meme kanserinin kemoterapisi sırasında ortaya çıkan kusmaya karşı kullanılmamalıdır. Migren nöbeti sırasında ortaya çıkan bulantı ve kusmayı inhibe edebilir. Taşıt tutmasını önlemekte yararsızdır. **(ii) Gastroparezi ve benzeri durumlarda** kullanılışı:Gastrokinetik etkisi nedeniyle, **diyabetik gastroparezi**nin, peptik ülserin cerrahi tedavisi için yapılmış olan vagotomi ve mide rezeksiyonundan sonra kronik bir sorun olarak ortaya çıkan mide atonisinin veya idiyopatik stazın tedavisi için kullanılır. **Eruktasyonu** (geğirmeyi) ve **flatulensi** (şişkinliği) düzeltebilir. **(iii) Gastroözofageal reflu hastalığının (GÖRH) tedavisi:** Mide suyunun regürjitasyon nedeniyle özofagusun alt kısmına geçmesi sonucu oluşan bu durumun tedavisi için kullanılabilir; regürjitasyonu inhibe eder, fakat mide asid salgısını azaltmaz. Aynı amaçla, proton pompası inhibitörleri, histamin H_2–reseptör blokörleri ve antasidler de kullanılır. **(iv) Endoskopik ve radyografik incelemelerin kolaylaştırılması** için kullanılışı: Kateterin geçişini gastrokinetik etkisiyle kolaylaştırdığı için mide ve duodenumun endoskopik incelemesinden ve biyopsi için jejunumun intubasyonundan önce, injeksiyonla uygulanabilir. Mide boşalmasında gecikme bulunan kimselerde mide ve barsakların radyografik incelenmesinin süresini kısaltmak için kullanılabilir. **(v) Gebeliğin ikinci yarısında belirginleşen gastroözofageal refluya** bağlı yanmanın tedavisinde yararlı olabilir. Gebeliğin ilk trimestresinde kullanılmamalıdır. **(vi) Anestezi indüksiyonu sırasında** aspirasyon riski yüksek hastalarda (acil sezaryen ameliyatı ve tok karna yapılan acil cerrahi girişimler gibi), mide suyunun hacmini ve asiditesini azaltan H_2–reseptör blokörü bir ilaçla birlikte, akciğerlere aspirasyonu önlemek için kullanılabilir. **(vii)** Diyabete ve nörolojik bozukluklara bağlı **gevşek** (flaksid) **ve arefleksik mesane** olgularında injeksiyonla verildiğinde, mesane detrusor kasının tonus ve motilitesini artırır. Böylece detrusor refleksinin yeniden ortaya çıkmasını sağlayabilir. Üreterlerin peristaltizmini artırır. Mesane parezilerinde denenmektedir. **(viii) Migren nöbetinin** tedavisinde kullanılan aspirin ve benzeri analjezik ilaçların absorpsiyon hızını artırmak için kullanılabilir. Nöbet sırasında mide boşalma hızı yavaşlamıştır; bu nedenle ağızdan alınan ağrı kesici ilaçların asıl absorpsiyon yerleri olan ince barsağa ulaşmaları zorlaşır ve etki yapmaları gecikir. Metoklopramid, yukarıdaki ilaçlardan 0.5–1 saat önce ağızdan verildiğinde gastrokinetik etkisiyle onların absorpsiyonunu çabuklaştırır ve böylece daha erken etki yapmalarını sağlar. **(ix)** Diğer tedavilere

yanıt vermeyen inatçı (persistan) hıçkırığın tedavisinde parenteral yoldan etkilidir. (x) Yukarı gastrointestinal kanal ile ilgili **flatulent dispepsiye** karşı etkili olabilirse de, kronik nitelikte olan bu minör rahatsızlığın tedavisinde uzun süre metoklopramid kullanılması ekstrapiramidal yan tesir (tardif diskinezi gibi) olasılığının artması nedeniyle rasyonel değildir. **(xi)** Metoklopramid, prolaktin salgılanmasını artırdığı için ön hipofiz fonksiyonunu inceleme için test ilacı olarak kullanılabilir; fakat görece sık akut ekstrapiramidal yan tesir yaptığı için aynı amacı sağlayan, fakat beyine pek girmeyen domperidon bu indikasyonda metoklopramide tercih edilir. Metoklopramid, prolaktin salgılanmasını artırdığı için, emziren kadınların süt debisini de artırır. Ancak, süte geçtiğinden ve bebeklerde güvenliliği belli olmadığından, bu amaçla kullanılması tavsiye edilmez.

Metoklopramid yukardaki **indikasyonların çoğunda ağızdan kullanılır.** Bu yoldan dozu erişkinlerde günde 4 kez 10 mg'dır; yemeklerden 1 saat önce ve gece yatarken alınır. Çocuklarda günlük maksimum oral doz 0.5 mg/kg ve 6 yaşından küçüklerde 0.1 mg/kg'dır. Endoskopik ve radyolojik incelemelerden önce veya gerektiğinde, bulantı ve kusmanın durdurulması için i.m. ve i.v. injekte edilebilir. Parenteral bir kezlik erişkin dozu 10 mg'dır; 6–14 yaş arasındaki çocuklarda 2.5–5 mg ve 6 yaşından küçüklerde 0.1 mg/kg'dır. İntravenöz injeksiyonu yavaş (1–2 dakika sürecek şekilde) yapılmalıdır. Antineoplastik ilaçların neden olduğu bulantı ve kusmaları önlemek için yüksek dozda verilir. Bu amaçla antineoplastik ilaç verilmeden önce 15–30 dakika içinde i.v. 4 mg/kg dozunda yükleme yapılması ve sonra 8–12 saat boyunca toplam 3–5 mg/kg dozunda i.v. infüzyonla idame yapılması tavsiye edilir.

Yan tesirleri ve kontrindikasyonları: En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk, ağız kuruluğu, konstipasyon veya diyare, halsizlik ve ciltte alerjik döküntülerdir. Bazen ajitasyon, methemoglobinemi, dilde ve orbitada ödem yapabilir. Uzun süre veya yüksek dozda kısa süre kullanıldığında, çocuklarda daha fazla olmak üzere, yukarıda belirtilen distonik kasılmalara ve ayrıca yaşlılarda daha fazla olmak üzere, parkinson–benzeri tremor, rijidite ve akineziye neden olabilir. **Son incelemelere göre, metoklopramid en sık hareket bozukluğu yapan ilaçtır.** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Şubat 2009'da, metoklopramidin GÖRH ve diyabetik gastroparezide üç aydan daha uzun süreli kullanılmaması gerektiği konusunda sağlık personelini uyarmış ve üretici firmalardan bu ilacın prospektüsüne uzun süreli kullanımda tardif diskinezi riskinin arttığı yönünde siyah kutulu uyarı yazısı koymasını istemiştir.

Metoklopramid, epilepsili hastalarda epilepsi nöbetini fasilite ettiği için kullanılmamalıdır. Sedatif ilaçların, nöroleptik ilaçların, trisiklik antidepresanların etkinliğini ve toksisitesini artırdığından onlarla birlikte kullanılmamalıdır. MAO inhibitörleri metoklopramidin toksisitesini potansiyalize ederler.

Alizaprid

Yapısı ve farmakolojik etki kalıbı bakımından metoklopramide benzeyen yeni bir gastrokinetik ilaçtır. Kullanılış yerleri onunkine benzer.

Ağızdan günde 2-3 kez 50-100 mg veya i.v. ya da i.m. injeksiyonla aynı dozda kullanılır. Uyuşukluk ve uykululuk yapabilir. Metoklopramid gibi, özellikle çocuklarda okülojirik krizler, diskineziler ve distoni gibi ekstrapiramidal yan tesirler yapabilir. Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Sisaprid ve benzerleri

Sisaprid, metoklopramid gibi substitue benzamid türevidir. Ondan önemli bir farkı, terapötik dozlarda antidopaminerjik etkinliğinin bulunmamasıdır. Bu nedenle ekstrapiramidal yan tesirler yapması olağan değildir ve prolaktin salgısını artırmaz. Antiemetik etkisi yoktur. Serotonin 5–HT_3 ve 5–HT_4 reseptörleri üzerindeki etkisi metoklopramidinki gibidir; buna bağlı olarak, yukarı gastrointestinal kanalın myenterik pleksusunda asetilkolin salıverilmesini ve motiliteyi artırır; metoklopramidinki gibi prokinetik etki yapar. Metoklopramid gibi alt özofagus sfinkterinin tonusunu artırır, özofagus peristaltizmini güçlendirir ve midenin boşalmasını çabuklaştırır. Ondan farklı olarak **kolon motilitesini de artırır** ve ishal yapabilir. Kullanılış yerleri metoklopramidinkilere benzer. Kolon hipomotilitesine karşı ve bazı kimselerde sorun oluşturan, diyetetik önlemlerle düzelmeyen kronik idiyopatik kabızlığa karşı da etkilidir. Ancak, kendisini yıkan CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlarla etkileşerek kalpte hiperpolarizasyonu bozması, buna bağlı olarak EKG'de QT uzaması yapması ve buna bağlı tehlikeli ventriküler aritmileri tetiklemesi nedeniyle Türkiye dahil bazı ülkelerde **kullanımdan kaldırılmıştır.** QT aralığındaki uzamanın nedeninin kalpteki hERG ("human ether–a-go-go-related gene") tipi potasyum kanallarının inhibisyonu olduğu gösterilmiştir.

5-HT_4 reseptörleri üzerinde parsiyel agonist etkisi olan **tegaserod** mide-barsak kanalında prokinetik etki gösterir, peristaltizmi uyarır. Kadınlarda iritabl kolon sendromunda kabızlık ve karın ağrısının semptomatik tedavisi için kullanılmış ise de kalp ile ilgili ciddi advers etkileri nedeniyle 2007 yılında **kullanımdan kaldırılmıştır.** Advers etkileri 5-HT_{1B} reseptör antagonizmasıyla ilişkili bulunmuştur. Prokinetik etkili bir başka molekül olan **prukaloprid,** seçici serotonin $5HT_4$ reseptör agonistidir ve enterik sistemde kolinerjik aşırımı artırır. Kadınlarda diğer laksatiflere yanıtın yetersiz olduğu kronik kabızlık durumlarında kullanılmak üzere ruhsatlanmıştır. Günde bir kez 1, 2 ya da 4 mg dozunda kullanılır. En sık yan etkileri arasında başağrısı ve karın ağrısı, bulantı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar vardır. Türkiye'de halen preparatı pazarlanmamıştır.

Diğer prokinetik ilaçlar: Bunlardan biri 22 amino asid rezidülü bir peptid olan **motilin**'dir. Duodenum ve ona yakın ince barsak segmentinde bulunan mukozanın M hücreleri ve entorokromafin hücreleri tarafından barsak lumeninden gelen mekanik uyarılara göre salıverilen bir barsak hormonudur. Bir antibiyotik olan eritromisin ve azitromisin ve klaritromisin dahil, diğer makrolidler (bkz. 19. Konu) mide ve ince barsağın yukarı bölümü ve özofagus alt kısmındaki düz kasları onların motilin reseptörleri üzerinden aktive ederek peristaltik hareketleri güçlendirirler. Ancak yinelenerek verilirlerse etkilerine çabuk tolerans gelişir. Eritromisin diyabetik gastroparezi olgularında midenin boşalmasını kolaylaştırmak için ağızdan günde 3 kez 200–250 mg kısa süreli olarak verilebilir. Akut etki için i.v. olarak da verilebilir. Duodenumun motilitesini de artırır. Kolona ve ince barsağın alt kısmına dokunmaz.

Bir diğer barsak hormonu olan **somatostatin**'in analogu olan **oktreotid** (bkz. 84. Konu) mide boşalmasını hızlandırır; midenin peristaltik hareketlerini güçlendirir; fakat ince barsak ve kolon motilitesini inhibe eder. Gastrektomi veya pilorus ameliyatı geçirmiş hastalarda görülen damping sendromunun tedavisi için kullanılabilir. Gene bir barsak hormonu olan kolesistokinin'in CCK_1 (diğer adıyla CCK_A) tipi reseptörlerinin antagonisti olan **loksiglumid** halen diyabetik gastroparezi tedavisinde denenmektedir.

5. DOMPERİDON

Etki kalıbı bakımından metoklopramide yakından benzeyen butirofenon türevi bir antidopaminerjik ilaçtır. Dopamin D_2 reseptörleri bloke eder. Metoklopramid gibi mide–barsak motilitesini artırır; fakat bu etkisi, metoklopramidinkinin aksine atropin ile antagonize edilmez. Serotonerjik veya antiserotonerjik etkinlik göstermez. **Metoklopramid ve fenotiyazinlere göre önemli bir üstünlüğü SSS'ne çok az girmesi ve bu sistemle ilgili yan tesirleri, ekstrapiramidal olanlar dahil oluşturmaması veya nadiren yapmasıdır.** Eliminasyon yarılanma ömrü 8 saat kadardır. Metoklopramid gibi antiemetik ve prokinetik olarak kullanılır. Özellikle gastroenterit sırasında ortaya çıkan bulantı ve kusmalara, postprandiyal (yemek–sonrası) bulantı ve kusmalara, fonksiyonel dispepsilere, kafa travmalarına, hemodiyalize, antineoplastik tedaviye ve radyasyon tedavisine bağlı bulantı ve kusmalara ve Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan bromokriptin ve benzeri dopaminerjik agonist ilaçların yaptığı bulantı ve kusmalara karşı yararlı bulunmuştur. Metoklopramid için belirtilen dispepsilerde, gastroözofageal refluda, diyabetik gastroparezide, migren nöbetine eşlik eden bulantı-kusmada ve migren nöbetini geçirmek için verilen analjeziklerle birlikte onların etkisini hızlandırma gibi endikasyonlarda da kullanılır. Erişkinlerde ağızdan günde 4 kez (yemeklerden 15–30 dakika önce ve yatarken) 10 mg dozunda verilir. Süpozituvar şeklinde 30–60 mg dozunda 4–8 saatte bir rektal uygulanabilir. Günde 10 mg dozunda 6 keze kadar i.m. ve i.v. verilebilir. Çocuklarda doz azaltılır. Kanser kemoterapisine bağlı kusmada yeterli yanıt alınamayan olgularda ilave olarak deksametazon kullanılabilir.

Yan tesirleri metoklopramidinkilere göre daha seyrek görülür. Nadiren gastrointestinal bozukluk ve karın krampı yapabilir. İntravenöz injeksiyonunun nadir de olsa kardiyak arrest yaptığı bildirilmiştir. İntravenöz injeksiyonu yavaş yapılmalıdır.

6. ANTİSEROTONERJİK ANTİEMETİK İLAÇLAR

Aşağıda yazılı dört serotonin $5\text{–}HT_3$ reseptör blokörü, viserlerde vagal aferent uçlarındaki **periferik** ve area postremada (CTZ ve NTS'de) nöron veya sinir uçlarındaki **santral $5\text{–}HT_3$ reseptörleri**ni bloke ederek etki gösterirler (Şekil 98.1). **Kanser ilaçları ve radyoterapinin yaptığı emezisin** ve ayrıca **postoperatif emezisin önlenmesi ve tedavisi** için kullanılırlar. Taşıt tutmasının önlenmesinde etkili değildirler. En sık, şiddetli bulantı–kusma yapan yüksek derecede emetojenik kanser ilaçlarının (sisplatin, siklofosfamid, doksorubisin, karboplatin, dakarbazin vb. gibi) yaptığı bulantı ve kusmayı ve ayrıca daha düşük maliyetli tedaviye yanıt vermeyen hafif veya orta derecede emetojenik etkili kanser ilaçlarının yaptığı bulantı ve kusmayı önlemek için kullanılırlar (bkz. 36. Konu). Aşağıda açıklandığı gibi postoperatif bulantı ve kusmaya da etkilidirler.

Emezis, kanserli hasta üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle,hastanın gerçekte yararlı olan bir kanser ilacını reddetmesine ve tedavi fırsatını kaçırmasına yol açabilir. Bu nedenle kanser ilacının yaptığı emezisin önlenmesi veya hafifletilmesi, bazı olgularda kanser tedavisi kadar önem kazanır. Kanser ilaçlarının yaptığı **üç tür emezis ayırt edilir : (i) Akut emezis:** İlacın ilk dozunun uygulanmasından bazı ilaçlarla 1–2 saat, diğer bazılarıyla daha geç, fakat kural olarak 24 saat içinde ortaya çıkan bulantı–kusma halidir. **(ii) Gecikmiş** ("delayed") **emezis:** İlaçtan en az 24 saat sonra, genellikle 2. ve 3. günde (5. güne kadar) ortaya çıkan emezistir. **(iii) Beklentisel** ("anticipatory") **emezis:** Antineoplastik ilaçlarla genellikle birkaç kür yaptıktan sonra, verilmiş olan emetojenik ilaçların yaptığı ruhsal koşullandırmaya bağlı olarak daha ilaç verilmeden ortaya çıkan emezistir. Sözkonusu antiemetik ilaçlar esas olarak akut emezisi önlerler. Gecikmiş emezis üzerinde etkilikleri daha azdır, dolasetron bu tür emezisin önlenmesi için de indikasyon almıştır. Koşullandırmayı ortadan kaldırarak, beklentisel emezisi ikincil olarak önleyebilirler. $5\text{–}HT_3$ reseptör blokörü antiemetikler, genellikle erkeklerdeki emezise karşı **kadınlardakinden daha etkilidirler.** Genelde, alternatif bir antiemetik tedavi yöntemi olan "yüksek doz metoklopramid + glukokortikoid (deksametazon)" uygulamasından daha etkili bulunmuşlardır. Ancak gecikmiş emezise karşı $5\text{–}HT_3$ reseptör blokörlerinin etkinliği fazla değildir; bu durumda deksametazon ile kombinasyonları ya da metoklopramid + deksametazon kombinasyonu tercih edilir. **Palonosetronun gecikmiş emezis üzerine etkisi bu ilaç grubunun diğer üyelerine göre daha fazla bulunmuştur.** $5\text{–}HT_3$ reseptör blokörlerinin **deksametazonla** (günde 10–20 mg deksametazon fosfat, 5 dakikada yavaş i.v. injeksiyon) **kombine edilmesi,** $5\text{–}HT_3$ blokörlerinin antiemetik etkinliğini artırır. $5\text{–}HT_3$ blokörleri kanser ilaçları ve radyoterapinin yaptığı emezis dışında, postoperatif emezis hariç, pek etkili değildirler veya daha ucuz antiemetik tedavi yöntemleri nedeniyle gereksizdirler. Bu nedenle, **kanser ilaçları ve radyoterapinin yaptığı emezisin** ve ayrıca **postoperatif emezisin önlenmesi ve tedavisi** için daha düşük maliyetli antiemetik tedavilere yanıt alınamadığı takdirde kullanılırlar.

$5\text{–}HT_3$ blokörü antiemetik ilaçların etkinliği; kanser ilacı yinelenerek uygulanıyorsa, uygulama günleri uzadıkça veya uygulanan kür sayısı arttıkça, uygulanan antiemetik doz sayısına bağlı olarak, az da olsa **azalma gösterebilir.** Ortak ve en sık görülen **yan tesirleri** başağrısı ve konstipasyondur. Son yan tesir barsak motilitesini azaltmalarına ve transit süresini uzatmalarına bağlıdır. Midenin motilitesini artırırlar ve, özellikle boşalma yavaşlamışsa, mide boşalmasını hızlandırırlar.

Ondansetron hidroklorür

Klinik kullanıma 1990 yılında giren ilk serotonin $5\text{–}HT_3$ reseptör antagonisti antiemetik ilaçtır. Serotonin $5\text{–}HT_3$ reseptörlerini selektif olarak bloke eder.

Mide–barsak kanalından çabuk absorbe edilir; oral biyoyararlanımı yaklaşık % 60 kadardır. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3.3 saat bulunmuştur. Yaklaşık % 10

oranında böbreklerden değişmeden, büyük kısmı ise metabolit konjügatı şeklinde itrah edilir. CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve glukuronid ve sülfat konjügatları şeklinde atılır. Antimetik etkisine ilave olarak midenin boşalma hızını artırır.

Sisplatin ve benzeri yüksek derecede emetojenik olan antineoplasik ilaçlardan hemen önce 8 mg yavaş i.v. injeksiyon veya 15 dakika süren kısa i.v. infüzyon şeklinde verilir. 4 saat ara ile aynı dozda iki kez daha verilir. Sonra beş gün süre ile günde üç kez 8 mg ağızdan idame dozuna geçilir. Yüksek derecede emetojenik olmayan kanser ilaçlarından 1-2 saat önce 8 mg'lık oral dozda veya uygulamadan hemen önce 8 mg i.v. veya i.m. injeksiyonla verilir, Daha sonra yukarıda belirtilen idame dozuna geçilir. Postoperatif emezisin önlenmesi için anesteziden 1 saat önce ağızdan 16 mg veya i.m. ya da yavaş i.v. injeksiyonla anesteziye başlarken verilir. Ağızdan, anesteziye başlamadan 1 saat önce 8 mg verilebilir; bu takdirde 8 saat aralıkla iki oral doz daha vermek gerekir. En sık görülen yan tesirleri başağrısı ve konstipasyondur. Seyrek olarak göğüs ağrısı, aritmi ve anafilaktoid reaksiyon yapabilir.

Granisetron hidroklorür

Farmakolojik özellikleri bakımından ondansetron'a benzer. Aynı indikasyonlarda kullanılır. 3 mg'lık ampul içeriği 20–50 ml izotonik sıvı (fizyolojik salin vb.) içinde dilüe edilerek 5 dakika sürecek şekilde yavaş i.v. uygulanır. 24 saat içinde en fazla 3 kez uygulanabilir. Kanser kemoterapsine bağlı kusmayı , tek bir dozunun % 57–67 oranında önlediği bulunmuştur. Postoperatif emezisi önlemek için yavaş i.v. injeksiyonla 1 mg verilir, ameliyattan sonra gerekiyorsa 1 mg daha tedavi için verilir. Kusma başladıktan sonra da etkilidir. En sık görülen yan tesiri konstipasyon ve başağrısıdır.

Tropisetron

Uzun etkili ve selektif bir serotonin 5–HT_3 reseptör antagonistidir. Bu reseptörleri nanomolar konsantrasyonda bloke eder; mikromolar konsantrasyonda, 5–HT_4 reseptörleri de bloke eder. Mide–barsak kanalından iyi absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü, benzeri diğer iki ilacınkinden daha uzundur. Karaciğerde CYP2D6 enzimi ile metabolik inaktivasyona uğrar. Hepatik metabolizması, debrizokin tipi polimorfizm gösterir. CYP2D6 genetik polimorfizmini (bkz. 13. Konu) taşıyan bireylerde tropisetrona verilen klinik yanıtın anlamlı derecede değiştiği gösterilmiştir. Eliminasyon yarılanma ömrü, fazla (extensive) metabolize edicilerde 30.3 saattir; yavaş-metabolize edicilerde daha uzundur (Türkiye'de nüfus içinde CYP2D6 yavaş–metabolize edici oranı % 3.4 bulunmuştur). Oral biyoyararlanımı fazla metabolize edicilerde yaklaşık % 60'tır ve yavaş-metabolize edicilerde % 100'e yakındır.

Yüksek derecede emetojenik antineoplastik ilaçların yaptığı bulantı–kusmayı önlemek için, ilacın verileceği zamandan kısa süre önce i.v. injeksiyon veya infüzyonla 5 mg dozunda verilir ve sonra 5 gün ağızdan tek doz olarak günde 5 mg vermek suretiyle idame dozuna geçilir. Postoperatif kusmayı önlemek için anesteziye başlamadan kısa süre önce 2 mg ve tedavi için anestezinin bitmesiden sonra 2 saat içinde 2 mg i.v. yoldan verilir. En sık görülen yan tesirleri başağrısı, konstipasyon ve yorgunluktur.

Dolasetron: Ön–ilaçtır; aktif metaboliti olan hidroksidolasetrona dönüşerek etkinlik kazanır. Kalpte repolarizasyonu bozar ve EKG'de QT aralığını uzatır.

Palonosetron

Bu ilaç grubu içinde klinik kullanıma girmiş beşinci moleküldür ve sadece i.v. yoldan kullanılır. Grup içindeki diğer ilaçlara göre 5-HT_3 reseptörüne karşı daha yüksek afinitesinin olması ve oldukça **uzun yarılanma ömrü** (37 saat) nedeniyle klinik etkililiğinin (efikasitesinin) daha yüksek olacağı öngörüsüyle klinik çalışmalarda denenmiştir. Yüksek ve orta derecede emetojenik kemoterapi alan erişkin kanser hastalarında uygulamadan 30 dakika önce 0.25 mg yavaş i.v. injeksiyonla verilir, tek doz (0.25 veya 0.75 mg) palonosetronun, hem akut hem de geç emeziste diğer 5-HT_3 antagonistlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir, 7 gün geçmeden ikinci bir doz verilmez. 5-HT_3 antagonistlerinin, daha önce değinildiği gibi, gecikmiş emezis üzerindeki etkililiği akut emezistekine göre daha düşüktür. Palonosetronun özellikle geç emezisi önlemede gruptaki diğer ilaçlara göre daha üstün olduğunun gösterilmesi 5-HT_3 reseptör blokörlerinin akut emeziste olduğu gibi geç emezisin tedavisinde de etkin olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu molekül CYP2D6 tarafınan metabolize edilir, idrarda ana molekül ve metaboliti yarı yarıya oranda bulunur. CYP2D6 genetik polimorfizm gösteren bir enzim olduğu için, palonosetron klinik yanıtının ve farmakokinetik özelliklerinin (ondansetrona benzer şekilde) bireyin genotipinden etkilenmesi olasıdır.

7. TRİMETOBENZAMİD

Zayıf dopamin D_2 reseptör blokörü etki gösteren bir ilaçtır. Antiemetik etkisinin mekanizmasının nöroleptiklerinkine benzediğine inanılmaktadır. Parenteral verildiğinde, özellikle yüksek dozda, ekstrapiramidal yan tesirler yapabilir. Yan tesirleri en az olan bir antiemetik ilaç sayılır; ancak **antiemetik etkinliği de düşüktür.** CTZ'yi inhibe eder. Etki süresi 4–6 saat kadardır. Antiemetik etkisi fenotiazinlerinkine göre zayıftır; bu nedenle onların kullanıldığı indikasyonlarda tercih edilmez. Trimetobenzamid özellikle gastroenterite bağlı bulantı ve kusmalarda ve yemekten sonra ortaya çıkan postprandiyal kusmalarda etkilidir. Vertigo veya taşıt tutmasına karşı etkili değildir.

Ağız yolundan uygulandığında absorpsiyonunun bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi nedeniyle, etkinliği bazen yetersiz olabilir. Süpozituvar şeklinde uygulandığında da aynı durum olabilir. Oral trimetobenzamid müstahzarları biyoyararlanım sorunu oluştururlar. Uygun indikasyonda i.m. injekte edildiğinde genellikle, yeterli derecede antiemetik etkinlik oluşturabilir.

Ağız yolundan günde 3–4 kez 250 mg dozunda verilir. Çocuklarda günlük doz 15 mg/kg'dır ve 3–4 kezde verilir. İntramüsküler injeksiyon ile veya süpozituvarını rektuma uygulamak suretiyle erişkinlerde 200 mg dozunda günde 3–4 kez verilir. Çocuklarda parenteral kullanılması tavsiye edilmez. Yenidoğanlarda hiç kullanılmamalıdır.

Gebelik kusmasını geçirebilir; fakat fötus üzerinde zararlı bir etkisi olup olmadığı kesinlikle bilinmediğinden bu indikasyonda kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir. Yan tesirleri görece seyrek görülür. Yüksek dozda uyuşukluk hali, baş dönmesi, ekstrapiramidal belirtiler ve diyare yapabilir; bazen paradoksik olarak bulantı–kusmayı artırabilir. Konvülsiyon yapabildiği ve bunun özellikle çocuklarda meydana geldiği bildirilmiştir. Alerjik cilt döküntülerine neden olabilir. Ameliyat geçirmiş hastalarda parenteral verildiğinde hipotansiyon yapa-

bilir. İnjeksiyon yerinde veya, süpozituvar halinde uygulandığında, rektumda lokal tahriş belirtileri oluşturabilir.

Trimetobenzamid epilepsili, Parkinsonlu ve feokromositomalı hastalarda kullanılmamalıdır; son hastalıkta hipertansif krize neden olabilir. Çok nadir görülen bir hastalık olan Reye sendromundaki kusmalar için de kullanılmamalıdır. Ekstrapiramidal yan tesirler yapabilmesi nedeniyle bu sendromun tanısını bozabilir.

8.DİĞER ANTİEMETİKLER

Glukokortikoidler: Kanser kemoterapisi sırasında ortaya çıkan ve klasik antiemetik ilaçlara yanıt vermeyen bulantı ve kusmaların durdurulması için i.v. injeksiyon veya infüzyonla yüksek dozda glukokortikoid ilaç verilebilir. Glukokortikoidlerin bu indikasyondaki antiemetik etkilerinin mekanizması tam olarak belli değildir. Prostaglandin sentezini inhibe etmeleri ile veya sitotoksik ilaçların kan–BOS engelinin permeabilitesini artırmalarının engellenmesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Sözkonu indikasyonda deksametazon, kanser ilacı verilmesinden 15 dakika önce 10-20 mg dozunda ve 100 ml fizyolojik salin içinde 15 dakika boyunca i.v. infüzyonla verilir. 2 ve 4 saat sonra 4 mg dozunda gene i.v. infüzyonla verilir. Daha sonra beş gün ağızdan günde 3 kez 4 mg verilir. Diğer bir glukokortikoid ilaç olan metilprednizolon, kemoterapötik ilacı uygulamadan önce 125–500 mg injekte edilir, 6 saat ara ile bir veya iki kez daha verilir. Bu ilaçlar metoklopramid, proklorperazin veya 5–HT_3 reseptör blokörleri ile birlikte de kullanılabilirler ve onların antiemetik etkinliğini artırırlar.

Aprepitant: Santral sinir sisteminde emezis ile ilgili anatomik bölgelerde selektif nörokinin NK_1 reseptörlerinin varlığını ve fonksiyonel önemini gösteren çalışmalar, bu reseptörün **selektif antagonistlerinin** antiemetik olarak denenmesine yol açmıştır. Bu antagonistlerden biri olan aprepitant, kemoterapötiklere bağlı emezisin önlenmesinde ve tedavisinde kullanımı onaylanmış ilk moleküldür. Aprepitant dışında aynı etki mekanizmasına sahip diğer moleküllerin (ezlopitant, CP-122,721) aynı amaçla kullanımı deneme aşamasındadır. Aprepitant kemoterapiden 1 saat önce 125 mg ağızdan verilir, sonraki iki gün günde 80 mg bir kezde verilir. Tek başına değil deksametazon ve 5-HT_3 antagonisti bir ilaca ilave olarak onların etkisini güçlendirmek üzere kullanılır. Aprepitant'ın ön-ilaç şekli olan **fosaprepitant** da tıbbi kullanıma girmiştir. İntravenöz infüzyonla uygulanır.

Yüksek veya orta derecede emetojenik kemoterapi alan hastalarda emezisi önlemek için verilen standart tedavi (5-HT_3 reseptör antagonisti ve kortikosteroid) üzerine eklenerek kemoterapiden 1 saat önce 80-125 mg ağızdan verilir. **Aprepitantın eklenmesi**, plasebo eklenmesine göre bulantı ve kusmayı daha fazla önlemektedir. Klinik etkililikteki bu artış, hem akut hem de geç dönemde anlamlı bulunmuştur. Aprepitantın antiemetik etkinliğe olumlu katkısı kemoterapinin **altıncı kürüne dek** azalmadan devam etmektedir. Ayrıca, aprepitant kullanan hastalarda bulantı ve kusmanın günlük yaşam etkinliklerini engellemesi daha az oranda gözlenmiştir.

Aprepitant kolayca kan-beyin engelini geçer. NK_1 reseptörler dışında başka reseptörlere bağlanmaz. Plazmada eliminasyon yarılanma ömrü 9-12 saattir. Aprepitantın kullanımını kısıtlayıcı bir yan tesiri gözlenmemiştir. En sık bildirilen yan tesirler asteni ve yorgunluk duyumsamadır. Diğer yan tesirleri 5-HT_3 reseptör antagonistlerininkine benzer bulunmuştur. Aprepitant, insanda CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve bu enzimin aktivitesini inhibe eder. Birlikte kullanıldığı 5-HT_3 reseptör antagonistlerinin farmakokinetiğini değiştirmez. Ancak, başka CYP3A4 substratları ile birlikte kullanıldığında ilaç etkileşmelerine yol açma olasılığı vardır. Bu nedenle aprepitant ile birlikte kullanıldığı günlerde diğer bir CYP3A4 substratı olan **deksametazonun standart dozunun yarıya indirilmesi** tavsiye edilmektedir..

Aprepitant, 80 mg ve 125 mg etkin madde içeren kapsüller halinde pazarlanmıştır. Erişkinlerde, kemoterapinin her bir küründe standart antiemetik tedaviyi oluşturan ilaçlara ek olarak **ilk gün** kemoterapiden bir saat önce 125 mg ve **sonraki iki günün her birinde** 80 mg kullanılır. **Çocuklarda veya adolesanlarda** kullanımı ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. Aprepitantin ön ilaç şekli olan **fosaprepitant**, aynı indikasyonda i.v. infüzyonla kullanılır.

Olanzapin: Bu ilaç, atipik antipsikotik ilaçlardan biridir. Serotonin ve dopamin reseptörlerini diğer nörotransmiter reseptörlerine göre daha seçici olarak bloke eder (62. Konu). İlerlemiş kanser hastalığında opioid kullanımına bağlı kronik bulantının tedavisinde etkilidir. Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararlı olup olmadığı halen denenmektedir.

Benzodiazepinler: Lorazepam ve alprazolam gibi benzodiazepinlerin tek başına antiemetik etkinlikleri yoktur. Yine de bu ilaçlar, yatıştırıcı ve anksiyolitik etkileri nedeniyle beklentisel bulantı ve kusmayı önlemede yararlı olabilirler. Bazı durumlarda kortikosteroidler ve diğer gruplardan antiemetik ilaçlarla kombine edilebilirler.

Dronabinol: Esrar (marihuana)'nın etkin maddesi olan tetrahidrokanabinol (THC)'nin sentetik olarak üretilen en etkin (–)–trans–delta–9–THC izomerine dronabinol adı verilmiştir. Dronabinol ağızdan antiemetik olarak alındığında aynı yoldan veya inhalasyonla alınan esrarın tipik psikotrop etkilerini (bkz. 65. Konu), doza bağımlı bir şekilde meydana getirir. Doz artırıldığında öfori, aksiyete, halüsinasyonlar ve delüzyonlar gibi psikotomimetik etkilere ve diğer yan tesirlere (çarpıntı, hipotansiyon, konjunktiva içine kanama gibi) neden olduğundan bu ilacı alan hastaların yakın gözetim altında tutulması gerekir. Dronabinolun antiemetik etkisinin mekanizması belli değildir, ancak kusma merkezindeki CB1 alt tipinden kanabinoid reseptörlerinin uyarılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Antiemetik olarak halen iki ülkede ve özel bir indikasyonda kullanılır. Bunun dışında terapötik bir değeri ve yeri yoktur. Bu özel indikasyon, yüksek emetojenik etkinliği olan sitotoksik kanser ilaçlarının yaptığı ve daha güvenli olan güçlü antiemetiklerle (5-HT_3 reseptör antagonistleri, proklorperazin ve metoklopramid gibi) ve deksametazonla önlenemeyen bulantı ve kusmanın önlenmesidir.

Kanser ilacının böyle bir komplikasyona neden olduğu olgularda, eğer kusma durdurulmazsa hasta o ilaçla tedaviyi kabul etmez veya doktor vermek istemez. Dronabinolla emezisin önlenmesi, yaşamsal önemi olan antineoplastik tedaviyi mümkün kılar. İlginç olarak esrar dumanı inhalasyonu da dronabinolun yaptığına benzeyen, fakat daha zayıf antiemetik etkinlik gösterir.

Yukarıda belirtilen özel indikasyonda dronabinol kanser ilacının uygulanmasından 1–3 saat önce, başlangıçta 5 mg/m^2 (vücut yüzeyi) dozunda ağızdan verilir; sonra 2–4 saatte bir, günde maksimum 4–6 kezi geçmeyecek şekilde tekrarlanır. Doz gerektiğinde 2 veya 3 katına çıkarılabilir; ancak bu, artan psikotomimetik yan tesirler pahasına olur.

TABLO 98.1

Antiemetik ilaç veya ilaç gruplarının etkili olduğu klinik durumlar

Antiemetik ilaç	Taşıt tutması	Vertigo ve Meniere	Postoperatif kusmalar	Toksinlere, radyasyoa ve antineoplastiklere bağlı kusmalar	Gastrointestinal bozukluklar	Migrene bağlı kusma	Gebelik kusması
Skopolamin (hyosin)	+	+	—	—	—	—	—
Antihistaminikler	+	+	±[1]	±[2]	—	—	+[3]
Nöroleptikler	—[4]	±	+	+	—	+	±[5]
5-HT_3 reseptör antagonistleri	—	—	+	+	—	–	—
Metoklopramid	—	—	+	+	+	—	±[5]
Domperidon[6]	—	—	—	+	+	—	—
Trimetobenzamid	—	—	±	+	+	—	—

+: Grup veya tek ilaç olarak etkili. ±: Bazı üyeler etkili, diğerlerinin etkisi belirgin değildir; tek ilaçsa, zayıf etkili.

1. Sadece hidroksizin ve prometazin bu indikasyonda kullanılabilir.
2. Sadece meklizin ve prometazin bu indikasyonda kullanılabilir.
3. Gebelik kusmasına karşı hepsi etkili olabilirler; fakat gebelerde güvenirliliği belli olmayan hidroksizin kullanılmamalıdır.
4. Taşıt tutmasına karşı korumazlar; ancak taşıt tuttuğunda oluşan ve antihistaminiklere cevap vermeyen kusmayı kesmekte yararlıdırlar.
5. Yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle bu indikasyonda etkili olmasına karşın kullanılmaz, ancak diğer ilaçlara cevap vermeyen ve gebenin beslenmesini tehlikeye sokan olgularda kullanılır.
6. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan dopamin agonistlerinin yaptığı emezise karşı onlarla birlikte kullanılır.

İlaç aniden kesilirse, hastanın huzursuzluğu ve uykusuzluğu ile kendini gösteren yoksunluk sendromu görülebilir. Alkol ve madde bağımlılığı öyküsü olan hastalarda bağımlılık yapma riski fazladır ve dikkatli kullanılmalıdır. Dronabinol susam yağı içinde çözünmüş 2.5, 5 veya 10 mg ilaç içeren **yumuşak jelatin kapsüller** halinde pazarlanmıştır. Psikotrop maddelerle ilgili uluslararası ve ulusal kontrol hükümlerine tabidir. Türkiye'de onaylanmamıştır.

Nabilon: Dronabinolun sentetik türevidir. Aynı indikasyonda ağızdan kullanılır. İştah artırıcı etkisi nedeniyle AİDS hastalığında zayıflamaya karşı da kullanılır.

Betahistin: Farmakolojik etki kalıbı ve yapısı bakımından histamine benzeyen bir ilaçtır. Menière hastılığı ile ilişkili vertigo, tinnutus ve işitme kaybının tedavisi için ağızdan günde 3 kez 16 mg tercihan yemek sırasında verilir. Adı geçen hastalıkta iç kulaktaki sıvı toplanmasını gidererek terapötik etkisini oluşturduğu sanılmaktadır. Gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, döküntü ve kaşıntı yapabilir. Astma ve peptik ülserlilerde kullanılmamalıdır.

ANTİEMETİKLERİN KULLANILIŞI

Çeşitli antiemetik ilaçların etkili olduğu başlıca durumlar Tablo 98.1'de gösterilmiştir.

Antiemetiklerin, bir veya birkaç kusmadan sonra kendiliğinden geçen durumlarda kullanılmasına gerek yoktur. Bu şekildeki kusmalar bazen bir savunma mekanizması sayılırlar (ağız yolundan alınan ilaç, besin ve diğer kimyasal etkenlerle olan akut zehirlenmelerde olduğu gibi).

Bu ilaçlar, genellikle, çabuk kesilmeyen, hastada su ve asid kaybına neden olan, beslenmeyi engelleyen ve diğer bazı sakıncalara neden olan emezis hallerinde kullanılırlar. Akut karın sendromlarında ve ensefalopatilerde antiemetik ilaç verilerek kusmanın önlenmesi, **tanıyı zorlaştırır ve yanılmaya neden olabilir.** Bazı antiemetiklerin yan tesiri olarak ortaya çıkan ekstrapiramidal belirtiler, ensefalopati türünün saptanmasında yanılmaya yol açabilirler. Bu nedenlerle, özellikle ağır kusma hallerinde, antiemetik ilaç kullanılmadan önce tanının konulması tavsiye edilir. Özellikle çocuklarda, antiemetik tedavi başlanmadan önce bulantı ve kusmanın nedeni saptanmalıdır. Aksi halde, antiemetik tedavi kusmaya neden olan durumun tanı ve tedavisinde gecikmeye yol açabilir.

Antiemetik ilaç kullanılmadan önce, mümkün olan durumlarda, **primer nedenin düzeltilmesi** gerekir. Tedavi için kullanılacak ilaç türü hastalığın veya diğer tür patolojik bozukluğun etiyolojisine göre saptanır.

Postoperatif bulantı ve kusmalar: Antiemetiklerin önemli bir kullanılış yeri postoperatif kusmalardır. Bu tür kusmalar cerrahi girişimlerden sonra, özellikle genel anesteziğin, miktarı ile orantılı bir sıklıkta meydana gelir. Preanestezik medikasyon için kullanılan narkotik analjezikler de postoperatif kusma oluşmasına katkıda bulunabilirler; premedikasyon için meperidin uygulanması, morfin uygulanmasına göre daha fazla kusmaya neden olur.

Postoperatif bulantı ve kusmalar, hastaların genellikle az bir kısmında meydana gelirler veya tedaviyi gerektirecek şiddette olurlar. Ancak, aşağıdaki durumlarda ameliyatlardan sonra antiemetik ilaç uygulanması **sık olarak gerekebilir** : (i) Göz içinde veya kafa içinde yapılan ameliyatlar ve bazı karın ve kalp–damar ameliyatları gibi, bulantı ve kusmanın ciddi komplikasyonlara neden olabileceği ve ameliyatın başarı şansını azaltacağı durumlar (bu durumlarda proklorperazin tercih edilir). (ii) Yaşlı ve düşkün durumda olup da dehidratasyon ve elektrolit bozukluğu riski altında bulunan hastalar (kusma sonucu riskin artmasını engellemek için kullanılırlar). (iii) Labirint stimülasyonunun kaçınılmaz olduğu kulak ameliyatları.

Postoperatif kusmaların önlenmesinde ve tedavisinde en etkili olan ilaçlar, piperazin türevi fenotiazinler ve diğer nöroleptik ilaçlardır. Hafif veya orta şiddetteki olgularda antiserotonerjik ilaçlar ve prometazin veya hidroksizin gibi antihistaminikler kullanılabilir.

Taşıt tutması: Bu durumda yolculuğa başlamadan önce alınmak üzere profilaksi amacıyla antihistaminikler veya skopolamin kullanılır. Yolculuğun süresi uzarsa belirli aralarla ilaç kullanmaya devam edilir. Skopolamin flasterleri, yolculuğa başlamadan yapıştırılmak ve bitince çıkarılmak suretiyle kullanılabilir ve kolaylık sağlarlar. Diğer antiemetiklerin taşıt tutmasına karşı koruyucu etkileri yoktur.

Ancak profilaksiye karşın kusma meydana gelmişse ve gerekiyorsa tedavi için klopromazin veya diğer bir nöroleptik antiemetik kullanılır.

Gebelik kusmaları: Genellikle gebeliğin ilk üç ayı boyunca ortaya çıkan ve bazen haftalarca devam eden emezis halidir. Kanda estrojenlerin ve özellikle gonadotropinlerin düzeyinin yükselmesine bağlıdır. Gebelerin ancak % 1 kadarında ilaç kullanmayı gerektirecek şiddette olur.

Bu durumda genellikle, meklizin, siklizin, sinarizin, difenhidramin ve dimenhidrinat gibi antihistaminik ilaçlar kullanılır. Meklizin etki süresinin daha uzun olması nedeniyle diğerlerine tercih edilir. Sayılan ilaçlara yanıt vermeyen inatçı gebelik kusmalarında, gebenin beslenmesinin tehlikeye girmesi sözkonusu ise piperazin türevi fenotiazinler uygulanabilir. Çok ciddi durumlarda i.v. yoldan sıvı, elektrolit ve besin replasmanı, ve Wernicke ensefalopatisi gelişmesini önlemek için tiamin verilmesi gerekebilir.

Vertigo: Vertigo bazen emezisle birlikte olan bir durumdur. Ancak emezisle birlikte olsun veya olmasın, flunarizin dahil antihistaminik tipi antiemetik ilaçların ve proklorperazin gibi fenotiazin türü nöroleptiklerin anti–vertigo etkisi vardır.

Vertigo'nun gerçek veya sübjektif olmasına göre bu ilaçların terapötik etkinliği değişir. Gerçek (objektif) vertigoya, hareket hallüsinasyonu (genellikle rotasyonal nitelikte) eşlik eder. Beyin veya iç kulaktaki lezyonlar sonucu oluşur; kronik epidozik veya devamlı şekildedir. Kronik epizodik vertigonun tipik bir örneği iç kulakta denge kanallarında aşırı derecede endolenf oluşmasına bağlı **Menière hastalığı**dır.

Sübjektif vertigo, iç kulakta kan akımının yetersiz duruma düşmesi nedeniyle ağır anemi, hipotansiyon ve bazı kalp–damar hastalıklarında ortaya çıkar. Baş dönmesi ve ayrıca, bayılmadan önce olduğu gibi, fenalık duygusu ile birlikte olur.

Antihistaminik ilaçlar, sinarizin (bkz. 39. Konu) ve bir histamin analoğu olan betahistin (bkz. 86. Konu) gerçek vertigoya, Meniere hastalığına ve diğer labirent bozukluklarına karşı etkilidirler. Skopolamin de bu durumda etkilidir; fakat yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle uzun süreli profilaksıde tercih edilmez. Sübjektif vertigoda adıgeçen ilaçların etkinliği fazla değildir; altta yatan primer durum düzeltilir. Menière hastalığında sayılan ilaçlara ilave olarak betahistin ve diğer bazı vazodilatörler ve diüretik ilaçlar da uygulanır.

Vertigo olgularında kusma oluşmuşsa ve antihistaminiklere yanıt vermiyorsa, gerektiğinde fenotiazin türevi veya benzeri antidopaminerjik ilaçlar uygulanabilir. İleri yaşla ilgili baş dönmesi olgularında fenotiyazinlerin uygunsuz kullanımından kaçınılması gerekir.

Antineoplastik ilaçların yaptığı emezis: Bu indikasyonda kullanılışlarına daha önce değinilmiştir.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. EMETİK İLAÇLAR

1. **İpeka müstahzarları:**
   - İpeka Şurup (T.F.): Türk Farmakopesi 1974'te yazılı, emetik etkinliği zayıf olan şuruptur. 100 ml/şişe.

II. ANTİEMETİK İLAÇLAR

a) **Antidopaminerjik ilaçlar:**

1. **Klorpromazin hidroklorür müstahzarları:**
   - Largactil Kaplanmış Tablet (Eczacıbaşı): 100 mg klorpromazin HCl, 30 tablet/kutu
   - Largactil Ampul (Eczacıbaşı) : 25 mg klorpromazin HCl/5 ml, 5 mlx10 ampul/kutu.
2. **Haloperidol müstahzarları:**
   - Norodol Tablet (Ali Raif): 5 mg haloperidol, 50 tablet/kutu; 10 mg haloperidol, 30 tablet/kutu; 20 mg haloperidol, 20Tablet/kutu
   - Norodol Damla (Ali Raif) 2 mg haloperidol/ml, 20 ml şişe/kutu
   - Norodol Ampul (Ali Raif): 5 mg haloperidol/1 ml, 1mlx 5 Ampul/kutu; 10 mg haloperidol/2ml, 2 mlx 5 Ampul/kutu
   - Sedaperidol Ampul (Leptol Ampul): 5 mg haloperidol/1 ml, 1mlx 100 Ampul/kutu
3. **Trifluoperazin müstahzarları:**
   - Stilizan Draje (Dr. F. Frik): 1 mg, 2 mg ve 5 mg trifluoperazin, her biri 30 Draje/kutu
4. **Metoklopramid hidroklorür müstahzarları:**
   - Metpamid Tablet (Yeni Recordati İlaç): 10 mg metoklopramit hidroklorür, 30 Tablet/kutu.
   - Metpamid Oral Solüsyon (Yeni İlaç): 5 mg/5 ml metoklopramid hidroklorür, 125 ml şişe/kutu.
   - Metpamid Ampul (Yeni İlaç): 10 mg metoklopramid hidroklorür/2 ml, 2mlx5 Ampul/kutu.
   - Primperan Ampul (Biofarma): 10 mg metoklopramid hidroklorür/2 ml, 6 Ampul/kutu.
   - Primsel Ampul (Osel): 10 mg metoklopramid hidroklorür/2 ml, 2mlx5 ve 100 Ampul/kutu.
5. **Domperidon müstahzarları:**
   - Motilium Film Tablet (Janssen-Cilag): 10 mg domperidon, 30 tablet/kutu.
   - Motilium Oral Süspansiyon (Janssen-Cilag): 1 mg domperidon/1 ml, 200 ml şişe/kutu.
6. **Sisaprid müstahzarları:**
   - Türkiye'de müstahzarı pazarlanmamaktadır.

b) **Serotonin 5-HT3 antagonistleri:**

1. **Ondansetron müstahzarları:**
   - Zofran Film Tablet (GlaxoSmithKline): 4 mg ve 8 mg ondansetron, her biri 6 tablet/kutu.
   - Zofran Zydis Hızlı Çözünen Dil Üstü Tablet (GlaxoSmithKline) : 4 ve 8 mg ondansetron, her biri 10 Tablet/kutu..
   - Zofran Enjeksiyon (GlaxoSmithKline): 4 mg ondansetron/2 ml ve 8 mg ondansetron/4 ml, her biri 1 Ampul/kutu.
   - Zofer Film Tablet (Adeka): 4 mg ondansetron 10 tablet/kutu; 8 mg ondansetron, 6 ve 10 Tablet/kutu.
   - Zofer Enjeksiyon Ampul (Adeka): 4 mg ondansetron/2 ml ve 8 mg ondansetron/4 ml, her biri 1 Ampul/kutu.
   - Zontron Ampul (İ.E. Ulagay): 4 mg ondansetron/2 ml ve 8 mg ondansetron/4 ml, her biri 1 Ampul/kutu.
2. **Tropisetron müstahzarları:**
   - Navoban Kapsül (Novartis): 5 mg tropisetron, 5 Kapsül/kutu.
   - Navoban Ampul (Novartis): 5 mg tropisetron/5 ml, 1 Ampul/kutu.
3. **Granisetron müstahzarları:**
   - Kytril Tablet (Roche): 1 mg granisetron, 10 Tablet/kutu; 2 mg granisetron, 5 Tablet/kutu
   - Kytril İ.V. İnfüzyon Çözeltisi İçeren Ampul (Roche): 3 mg granisetron/3 ml, 1 ve 5 Ampul/kutu.
   - Setron Film Tablet (Eczacıbaşı-Zentiva): 1 mg granisetron, 10 Tablet/kutu
   - Setron İ.V. Enjektabl Solüsyon İçeren Ampul (Eczacıbaşı-Zentiva): 3 mg granisetron/3 ml, 1 ve 5 Ampul/kutu
   - Emetril İnfüzyon Çözeltisi İçeren Ampul (Mustafa Nevzat): 3 mg granisetron/3 ml, 1 Ampul/kutu.
   - Emetril Film tablet (Mustafa Nevzat): 1 mg granisetron, 10 Tablet/kutu

4. Palonosetron müstahzarları:

- Aloxi Flakon (Helsin Birex Pharmaceuticals): 250 mikrog palonosetron/5 ml, 1 flakon /kutu.

c) Antihistaminikler:

1. Difenhidramin hidroklorür, dimenhidrinat, hidroksizin hidroklorür, buklizin dihidroklorür, meklizin hidroklorür ve sinarizin müstahzarları:

- Bak.: 86. Konunun sonu.

d) Diğer ilaçlar:

1. Skopolamin hidroklorür müstahzarları:

- Bak.: 72. Konunun sonu.

2. Trimetobenzamid müstahzarları:

- Emedur İ.M. Ampul (Sanofi-Aventis): 200 mg trimetobenzamid/2 ml, 6 Ampul/kutu
- Emedur Suppozituar (Sanofi-Aventis): 100 mg trimetobenzamid (20 mg benzokain içerir) ve 200 mg trimetobenzamid (40 mg benzokain içerir), her biri 5 suppozituvar/kutu
- Emedur Film Tablet (Sanofi-Aventis): 200 mg trimetobenzamid, 20 tablet/kutu.
- Vomet Ampul İ.M. (İ.E.Ulagay): 200 mg trimetobenzamid/2 ml, 6 Ampul/kutu.
- Ametik Damla (Kurtsan): 50 mg trimetobenzamid /0.5 m, 15 ml şişe/kutu.

3. Aprepitant müstahzarları:

- Emend (Merck Sharp & Dohme): Aynı kutuda bir adet 125 mg ve iki adet 80 mg aprepitant, 3 kapsül/kutu.

4. Betahistin müstahzarları:

- Betaserc (Abbott): 8 mg betahistin, 30 tablet/kutu; 16 mg betahistin, 30 tablet/kutu; 24 mg betahistin, 20 ve 100 tablet/kutu
- Vasoserc Tablet (Abdi İbrahim): 8 mg betahistin, 30 tablet/kutu
- Vasoserc Fort Tablet (Abdi İbrahim): 16 mg betahistin, 30 tablet/kutu
- Vasoserc BID Tablet (Abdi İbrahim): 24 mg betahistin, 30 ve 90 tablet/kutu

99. Konu
SİNDİRİM SİSTEMİNİ ETKİLEYEN DİĞER İLAÇLAR

1. Dijestanlar • Pankreas Enzimleri • Safra Asidleri • Hidroklorik asid • Pepsin • Papain • 2. Koleretik İlaçlar • 3. Kolagog İlaçlar • 4. Safra Taşını Eritebilen İlaçlar • Ursodiol (ursodezoksikolik asid) • 5. Temasla Taş Eriten İlaçlar. Monooktanoin • Metil tert–butil Eter (MTBE) • 6. Diğerleri • Kolestiramin • Simetikon • Nane Yağı • Müstahzar Örnekleri •

Sindirim sistemini etkileyen diğer ilaçlar arasında dijestanlar, koleretik ve kolagog ilaçlar, safra taşını temasla çözebilen ilaçlar ile en sonda bireysel olarak belirtilen bazı ilaçlar bulunur. Mide-barsak kanalı ve eklerindeki kolikleri ve spazmı gidermek için kullanılan antikolinerjik ve spazmolitik ilaçlara 72. Konuda değinilmiştir.

1. DİJESTANLAR

Mide mukozasındaki bezler tarafından salgılanan hidroklorik asid ve pepsin, pankreas tarafından salgılanan amilaz, lipaz ve tripsin enzimleri ile karaciğer tarafından safra içinde salgılanan safra asidleri sindirimle ilgili çeşitli olaylarda rol oynarlar.

Anılan maddelerin yetersiz miktarda salgılanmasına bağlı sindirim bozukluklarında bunlar dışarıdan ilaç olarak verilerek replasman tedavisi yapılır. Bu ilaçlar, dijestanlar (sindiriciler) diye adlandırılırlar. Sindirimdeki önemlerinin değişik olması nedeniyle ilaç olarak dışarıdan verildiklerinde yarar dereceleri farklıdır.

Pankreas enzimleri

Kronik pankreatit, pankreas salgısının mekanik engeller nedeniyle ince barsağa akamaması, pankreasın ve çevresindeki dokuların tümörleri gibi durumlarda veya pankreatektomiden sonra barsak suyunda amilaz, tripsin ve lipazın azalması veya bulunmaması sindirimi önemli ölçüde bozar. Bu durumda **steatore, azotore** ve uzun sürdüğü takdirde **beslenme bozuklukları** (protein eksikliği ve yağda çözünen vitaminlerin eksikliği gibi) ortaya çıkabilir.

Domuz ve diğer kasaplık hayvanların pankreasından ekstraksiyon suretiyle elde edilen, **amilaz, lipaz, ve tripsin etkinliği standartlaştırılmış pankreatin ve pankrelipaz** gibi preparatlar yukarıda sayılan durumlarda yararlı olurlar. Pankreas dış salgısının eksikliği söz konusu değilse, verilmelerine gerek yoktur. Ülkemizde fazla yemek yenildiğinde (iftar sofrasında olduğu gibi) alınması teşvik edilmek suretiyle kötüye kullanılabilmektedirler. Normal bir kimsede, pankreasın doğal salgısı alışıldık miktardan fazla alınan yemekleri de belirli bir sınıra kadar sindirmeye yetecek derecededir. Ayrıca, bu ilaçların etkisine güvenip aşırı yeme anlamsız ve gereksiz bir tutumdur.

Pankreatin: Domuz veya sığır pankreasından elde edilen ve amilaz, tripsin ve lipaz içeren kuru toz halinde bir enzim konsantratıdır. İlaç olarak kullanılan, etkisi standartlaştırılmış pankreatin, özel deney koşullarında ağırlığının en az 25 katı kadar patates nişastasını suda çözünen karbonhidratlara ve gene 25 katı kazeini proteozlara dönüştürebilmelidir. Müstahzarların içindeki enzimlerin etkinlikleri çeşitli ünitelendirme yöntemleri ile ölçülür. En sık kullanılan bir ünitelendirme yöntemi, FİP (Fedaration Internationale Pharmaceutique) tarafından tanımlanan yöntemdir. USP (United States Pharmacopaeia) ünitesi (Ü) bundan farklıdır. 1 FIP Ü'lük proteaz aktivitesi yaklaşık 62.5 USP Ü'dür; 1 FIP Ü'lük lipaz aktivitesi 1 USP Ü ve 1 FIP Ü'lük amilaz aktivitesi 4.15 USP Ü'dür. BP (British Pharmacopaeia) üniteleri ve FIP üniteleri aşağı yukarı eşdeğerdir.

Ağız yolundan **barsak–kaplamalı tablet veya kapsül** şeklinde verilirler; böylece içindeki enzimlerin midede pepsin tarafından yıkılması ve asid tarafından inhibisyonu sonucu etkinliğinin azalması önlenir. Ancak bu şekildeki tabletlerin, iyi yapılmamışlarsa, etki yeri olan jejunumda zamanında ve yeterli miktarda dağılmaması olasılığı vardır. Birlikte 2 g sodyum bikarbonat verilmesi jejunumda dağılmayı ve etkinliği artırır.

Genellikle 200–300 mg pankreatin içeren tabletlerin veya kapsüllerin yemeklerden önce, yemek sırasında ve yemekten bir saat sonra olmak üzere her öğün üç kez verilmesi tavsiye edilir. Yemekler arasında bir şey yenildiğinde bir tablet alınmalıdır. Günlük dozu 4–18 g'dır. Eşit dozlar halinde 1–2 saat ara ile de alınabilir.

Doz, steatorenin ve diğer absorpsiyon bozukluklarının derecesine göre ayarlanır. Steatoreyi geçirmeye yetecek kadar verilmesi amaçlanır. Müstahzarların enzimatik etkinlikleri arasında büyük ölçüde fark bulunabilir.

Pankrelipaz (Cotazym): Esas olarak pankreatine benzer; ona göre üstünlüğü, lipaz etkinliğinin daha fazla olması ve steatorenin ve azotorenin tedavisinde daha fazla etkili olmasıdır. Kullanılışı pankreatininki gibidir. Sadece domuz pankreasından elde edilir.

Yan tesirleri: Yabancı protein içermeleri nedeniyle, pankreatin ve pankrelipaz alanlarda nadiren alerjik belirtiler gelişebilir.

Safra asidleri

Safra asidleri **kolik asid, kenodezoksikolik asid ve dezoksikolik asid**'dir. İlk ikisi esas safra asidleridir; karaciğer hücrelerinde kolesteroldan sentez edilirler ve safra içinde duodenuma itrah edilirler. Üçüncü madde karaciğerde değil, kalın barsakta barsak florasındaki bakteriler tarafından kolik asidin indirgenmesi sonucu oluşur; ilaç olarak da üretilir. Safra asidleri ince ve kalın barsaklardan (özellikle ileumdan) reabsorbe edilirler ve **enterohepatik siklusa** girerler. Bu olayla barsaktan asidlerin geri alınması, sanal olarak günde 5–10 kez tekrar edilir.

Safrada ve barsak suyunda doğal safra asidleri, taurin veya glisin ile konjüge edilmiş şekilde ve sodyum tuzu halinde bulunurlar.

Safra ve safra asidlerinin **başlıca fonksiyonları** şunlardır: (i) Safra içinde kolesterolün çökmesini önlemek. (ii) Yağların barsak suyunda emülsifikasyonunu (suda asılı ufak sıvı partikülleri şeklinde dağılmalarını) sağlamak. (iii) Yağların ve yağda çözünen vitaminlerin barsaktan absorpsiyonunu sağlamak. Ayrıca bazı ilaçlarm da barsaktan absorpsiyonunu artırabilirler (bkz. 3. Konu).

Safra asidlerinin üretiminin, salgılanmasının (bazı karaciğer ve safra yolları hastalıklarında olduğu gibi) veya enterohepatik siklusla geri alınmasının (ileum rezeksiyonu ve iltihabı halinde olduğu gibi) azaldığı durumlarda yağların sindirimi bozulur ve yağlar sindirilmeden feçesle atılır (steatore oluşur). Safra içinde, safra asidi/kolesterol oranının azalması kolesterol taşlarının oluşmasına zemin hazırlar.

Sığır safra ekstresi: Kasaplık sığırların safra kesesinden mezbahalarda elde edilen sığır safrasının kurutulması suretiyle hazırlanan standartlaştırılmış safra asidi preparatıdır. Safra salgılanmasının bozukluğu ve buna bağlı malabsorpsiyon hallerinde ağız yolundan kullanılabilir. Kapsül veya tablet şeklinde 300 mg dozunda, yemeklerden sonra verilir. Doğal safranın yerini tutma bakımından etkinliği yetersizdir. Fazla dozda verilirse diyareye neden olur. Kapsül ve tableti barsak–kaplamalı (barsakta–açılan kaplamalı)'dır.

Absorbe olup enterohepatik siklusa girebildiği durumlarda safranın salgılanma hızını da artırırıp **koleretik etki** de yapabilir.

Sodyum dehidrokolat: Sudaki % 20'lik steril solüsyonu i.v. yoldan verilerek kol–dil kan dolaşımı zamanını ölçmek için kullanılabilir; ancak yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle tercih edilmez. Solüsyonun antekubital ven içine 3–5 ml dozunda hızlı injeksiyonunda sonra kan içinde dil mukozasından geçerken acı tat duyulmasına neden olur. Bununla, injeksiyonun başlangıcı arasındaki süre dolaşım zamanını verir.

Ağız yolundan tablet veya kapsül şeklinde verilmek suretiyle koleretik olarak kullanılır. Bir kezlik dozu 250 mg'dır. Bu amaçla özel durumlarda i.v. olarak da uygulanabilir.

İnjeksiyonu bradikardi ve hipotansiyon yapar. Bronkospazm ve diğer anafilaktik belirtilere neden olabilir; astmalı hastalarda astma krizi ve status astmatikus oluşturabilir.

Hidroklorik asid

Hidroklorik asidin % 10'luk solüsyonunun, aklorhidri veya hipoklorhidri hallerinde bir çay kaşığı (5 ml) dozunda yemek sırasında ve yemekten sonra alınması tavsiye edilir. Bu doz bir bardak suya karıştırılarak içilir. Yemeklerde 5–10 ml dozunda verilen hidroklorik asidle mide suyunun pH'sinde belirgin bir düşme (asidleşme) sağlanmaz. Yüksek dozda verilirse metabolik asidoz oluşturur. Hidroklorik asid ilaç olarak alındığında, ekstraselüler sıvıda bikarbonat iyonlarının yerini klorür iyonları almaya başlar. Böbrekler bikarbonat itrahını azaltarak ve H^+ itrahını artırarak durumu kompanse etmeye çalışırlar.

Dişlerin mine tabakasını bozduğu için bardaktan kamışla içilir ve arkasından sodyum bikarbonat solüsyonu ile gargara yapılır.

Glutamik asid hidroklorür: Midede bu maddenin bir molekülü bir molekül hidroklorik asid oluşturur. Bu nedenle glutamik asid hidroklorür verilmesi ekimolar miktarda hidroklorik asid verilmesi demektir. Yemeklerden önce 340 mg dozunda alınması tavsiye edilir. Hidroklorik asid gibi yararı olmayan bir maddedir.

Pepsin

Mide mukozasındaki bezler tarafından salgılanan bu proteolitik enzim, asid ortamda besin içindeki proteinlerin kısmi hidrolizini sağlayarak onları daha ufak moleküllü peptonlara dönüştürür. Proteinlerin sindiriminde rol oynayan esas enzim, pankreas tarafından salgılanan **tripsin**dir. Pepsinin sindirime katkısı ikincil önemdedir ve yokluğunda protein sindirimi pek bozulmaz.

Pepsin, domuz ve diğer kasaplık hayvanların midesinden ekstraksiyon suretiyle elde edilir; etkisi standartlaştırılmış kuru toz halinde bulunur; ağırlığının en az 2500 katı kadar pıhtılaşmış yumurta albumen'ini suda çözünür hale getirmelidir. Pepsinin, hipoklorhidri ve aklorhidri gibi asidle birlikte pepsin salgısının da azaldığı veya durduğu durumlarda kullanılması tavsiye edilmişse de yararı şüphelidir. Mide suyu pH'sinin 4–4.5'un üstünde olduğu durumlarda etkisizdir.

Papain: Carica papaya bitkisinin olgunlaşmamış meyvesinden elde edilen proteolitik enzim karışımıdır; suda kısmen çözünür. Etkinliği ve tadı pepsininkine benzer; fakat ondan farklı olarak alkali ortamda da etkinliğini korur. Optimum pH'si 5'tir. Etkinliği ünite ile ölçülür. Pepsin yerine kullanılabilir. Ayrıca eti yumuşatmak için kullanılan mutfak müstahzarlarına katılır.

2. KOLERETİK İLAÇLAR

Bunlar, karaciğer hücrelerinden safranın itrah hızını artırarak safra hacmini (debisini) çoğaltan ilaçlardır. Bilirubin itrahını da genellikle hızlandırdıkları görülmüştür.

Deney hayvanlarında bazı ilaçların, **aşağıdaki iki mekanizmayla** safranın salgılanma hızını artırdıkları saptanmıştır: (i) Çeşitli doğal metabolitlerin karaciğer hücreleri tarafından aktif transport ile safra kanalikküllerine atılmasının hızlandırılması. (ii) Karaciğer hücreleri içinde veya safra kanalikküllerinde safra asidlerinden misel oluşmasının kolaylaştırması ve bu misellere bağlanmış olarak doğal metabolitlerin eksositozla hücreden itrahının artırılması.

En etkin koleretik ilaç **dehidrokolik asid**'dir; kolik asidi dehidrojene etmek suretiyle sentez edilir. Bu ilaç ağız

yolundan veya sodyum dehidrokolat tuzu şeklinde i.v. yoldan verilir. Safrayı dilüe eder, yani daha sulu safra itrahına neden olur; bu etkiye **hidrokoleretik etki** adı verilir.

Sığır safra ekstresi gibi doğal kaynaklı ilaçların ve **anetoltrition, diizopramin, fenipentol, azintamid, himekromon ve siklovalon** gibi sentetik ilaçların insanda koleretik etki yaptıkları ileri sürülmüş ise de, bunların belirli bir indikasyonda yararlarının bulunduğu objektif bir şekilde gösterilmemiştir. Bu ilaçlardan halen Türkiye'de müstahzarı üretilenler anetoltrition ve himekromondur.

Sığır safra ekstresi veya dehidrokolik asid verildiğinde, safra asidlerinin itrahında meydana gelen artma, dışardan verilen kadardır. Bu nedenle, bu iki ilaç doğal olarak vücutta **safra asidlerinin üretimini** (kolepoiezis'i) ve itrah edilen miktarını artırmazlar; sadece safranın hacmini ve akım hızını artırabilirler.

Oddi sfinkterinin tıkanıklığı, büyük safra taşları, kolesistit veya hepatit gibi durumlarda ve karaciğer yetmezliği olanlarda koleretik ilaç verilmemelidir.

Ağızdan alınan safra asidlerinin mide mukozası üzerinde toksik etkisi vardır; mide mukozası ile yüksek konsantrasyonda temasa geldiklerinde mukozayı zedeledikleri ve orada biriktikleri gösterilmiştir. Bu deneysel bulgulara dayanarak, safranın duodenumdan antiperistaltik hareketlerle mideye geçmesinin (safra refluksunun), mide ülseri oluşmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür. Dehidrokolik asid, absorpsiyon bozukluğuna yol açan bazı durumlarda olduğu gibi kalın barsağa yüksek konsantrasyonda ulaşırsa mukoza epitel hücrelerinin membranını zedeler, permeabilitesini artırır ve ishale neden olur.

Maymunda safra asidlerinden oluşan litokolik asid hepatotoksik bir maddedir. Bu madde insanda az oluşur. Dehidrokolik asid verilen hastalarda serum hepatik transaminazlarının düzeyi yükselebilir.

Sekretin: Mide içeriğinin duodenuma boşalması sonucu ince barsak mukozasından salgılanan, pankreasın dış salgısını ve karaciğerden safra salgılanmasını stimüle eden bir barsak hormonudur. Yirmiyedi amino asidli bir polipeptiddir. Koleretik etkisi için kullanılmaz. Pankreasın dış salgı fonksiyonunu incelemek için test ilacı olarak 1 klinik ünite/kg dozunda i.v. uygulanır. Pankreasın insülin salgılamasını da artırır.

Bitkisel maddeler: Enginar bitkisinden elde edilen **sinarin** ve boldo bitkisinden elde edilen **boldin**'in koleretik etki yaptıkları ileri sürülmüştür; etkililikleri ve terapötik yararları kuşkuludur. Yeterli klinik denemelerle kanıtlanmamıştır.

3. KOLAGOG İLAÇLAR

Bazı ilaçlar (i.v. kolesistokinin, ağızdan alınan veya kateterle duodenum içine verilen magnezyum sülfat veya pepton gibi), direkt olarak veya refleks sonucu safra kesesini kasarak, onun içinde geçici olarak depo edilmiş olan safranın boşalmasına neden olurlar. Bunlara **kolagog veya kolesistokinetik ilaçlar** adı verilir. Aç karna çiğ yumurta sarısı içilmesi de refleks sonucu kolagog etki oluşturur. Doğal bir kolagog barsak hormonu, **kolesistokinin**dir. Kolesistokinin safra kesesinin düz kaslarında direkt olarak kasılma yapar.

Kolesistokinin: Besinlerin mideden duodenuma geçmesi, ince barsak çeperinden dolaşıma kolesistokinin salıverilmesine neden olur. Bu hormon safra kesesini ve safra yollarını direkt olarak etkilemek suretiyle büzer ve Oddi sfinkterini gevşetir; böylece **safranın duodenuma boşalmasını sağlar.** İnce barsağın peristaltik hareketlerini artırır. Ayrıca pankreasın dış salgısını artırır; fakat midenin asid salgısını azaltır. Kolesistokinin'e **pankreozimin** adı da verilir.

Doğal kolesistokinin (CCK–33) 33 amino asidli polipeptiddir. İlaç olarak, 8 amino asidlik kısmından oluşan sentetik **kolesistokinin oktapeptid** (CCK–8) kullanılır. Bu, safra kesesi üzerindeki büzücü etkisi bakımından esas hormona göre 10 kez daha güçlüdür.

İlaç olarak etkinliği, köpeklerde safra kesesi basıncı üzerinde biyoeseyle standardize edilir ve Ivy köpek ünitesi şeklinde belirlenir.

Safra yollarının radyolojik incelemesinde 1 ünite/kg dozunda i.v. injekte edilir. Safra kesesi ve yollarını 15–30 dakika içinde boşaltır.

4. SAFRA TAŞINI ÇÖZEBİLEN İLAÇLAR

Kolelitiyazisin ilaçla tedavisinde kısıtlı bir yararları vardır. Bu hastalığın tedavisinde **cerrahi girişim (kolesistektomi ve tercihen laparoskopik kolesistektomi)** birinci planda yer alan tedavi şeklidir. İlaç–dışı diğer bir uygulama **ekstrakorporeal şok dalgalı litotripsi** ile taşların kese içinde mekanik olarak parçalanmasıdır. Radyoopak–olmayan ufak taşlı olgularda özellikle kadınlarda, şişman olmayan kimselerde ve serum kolesterol düzeyi yüksek olanlarda, aşağıda yazılı iki ilaçla uzun süreli tedavi yararlı olabilir. Özellikle cerrahi girişime razı olmayan hastalarda veya cerrahi girişimin riskinin yükseldiği yaşlı hastalarda diğer koşullar da uygunsa, uygulanmaları düşünülebilir.

Sadece kolesterol taşlarına karşı etkilidirler. Bu taşlar radyoopak değildirler. Ancak, radyoopak olmayan safra taşlarının hepsi, kolesterol taşı değildir. Bundan dolayı, bu ilaçlarla tedaviye başlamadan önce radyolojik incelemeye ilave olarak, duodenum kateteri ile alınan safra nümunesinin bileşiminin incelenmesi de gerekir.

Ursodiol (ursodezoksikolik asid)

Kolesterol taşlarının çözülmesi için, doğal bir safra asidi türevi olan ve ilk kez ayı (Urso) safrasından izole edilen ursodezoksikolik asid de kullanılır. Bu ilacın kenodezoksikolik aside üstünlüğü serum hepatik transaminazlarını pek yükseltmemesi ve diyare oluşturmamasıdır. Ursodezoksikolik asid, aşağıda kenodiol için açıklanan mekanizma ile kolesterol taşlarını çözer. Ağızdan günde 10–12

mg/kg veya 750 mg toplam miktarında, bölünmüş dozlar halinde uygulanır. Gece yatarken 600 mg'lık tek doz halinde alındığında da aynı derecede iyi sonuç elde edilmiştir. Hastada kolesterol taşı bulunması ve taşların çapının 5 mm'den aşağı olması koşuluyla **6–12 aylık ursodezoksikolik asid kürü**nden sonra taşların hastaların yaklaşık 2/3'ünde çözünüp kaybolduğu bildirilmiştir. İtalya'da yapılan bir mültisentrik denemede taşların çapının 5 mm'nin altında olduğu olguların % 53–71'inde ursodezoksikolik asid tedavisi tam çözülme yapmıştır; taşların çapı 5 mm üzerinde olan olgularda ise bu oran yaklaşık % 25 olarak bulunmuştur. Bileşiminin yukarıda belirtilen koşullara uyması halinde çapı 20 mm'den daha küçük safra taşı olgularında kullanılabilir. Eğer ilk 12 ay içinde kısmi çözülme olmamışsa başarı olasılığı ileri derecede düşüktür. Ursodiol belirtilen indikasyondan başka, ekstrakorporeal şok dalgasıyla **litotripsi** yönteminden sonra safra yollarında atılmadan kalan safra taşı kırıntılarını çözmek için de kullanılabilir. Ayrıca, hızlı kilo kaybı yapılan obez hastalarda bu esnada safra taşı oluşmasını önlemek için yararlı olabilir.

Taşlar çözünüp ilaç kesildikten **sonra profilaksi yapılmazsa hastaların %25'e kadar varabilen bir kısmında bir yıl içinde nüks olabilir.** Bu nedenle idame tedavisi uygulanması tavsiye edilir. Adı geçen safra asidleri ile yapılan tedavi, hastada safra taşı oluşumuna yol açan temel bozukluğu kaldırmaz, onu sadece baskılar. Gerek tedavi sırasında ve gerekse taşlar çözülüp ilaç kesildiğinde **düşük kolesterol diyeti** uygulanmalıdır. Her iki ilacın da gebelerde güvenliliği belli değildir; onlarda kullanılmamalıdırlar. Kenodiol'a göre daha az da olsa ursodiol'dan da kalın barsak lumeninde bir hepatotoksin olan **litokolik asid** oluşur. Ursodiol'un belirgin bir hepatotoksisitesi yoksa da bu ilacı kullananlarda serum hepatik transaminazlarının düzeyinin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir.

1980'lerin başında ursodezoksikolik asidin, safra taşı bulunan kronik karaciğer hastalığı olgularında, kolesterolu çözdükten başka karaciğer fonksiyonunu yansıtan değerleri de düzelttiği tesadüfen bulunmuştur. Daha sonra yapılan incelemeler, **primer biliyer siroz**da ursodezoksikolik asidin, serumda bilirubin ve transminazların düzeyini düşürdüğünü ve karaciğer transplantasyonu gereğini azalttığını göstermiştir. Adıgeçen hastalıkta karaciğerde safra kanalikküllerinde retansiyona uğrayan hidrofobik endojen safra asidleri, karaciğer hücresi içine girerek orada zedelenme yaparlar ve enerji üretimini bozarlar. Ursodezoksikolik asid endojen safra asidlerinin safradaki miktarını azaltır ve onların yerini alır; hidrofilik olduğu için hepatositlere görece zararsızdır. Bu ilaç **safra asidlerinin itrahını artırır ve retansiyonunu azaltır.** En sık görülen yan tesiri diyaredir.

Kenodiol (kenodezoksikolik asid): Doğal bir safra asidi olan bu madde, ilaç olarak uzun süre kullanıldığında, safra kesesi veya safra yollarında kolesterolun çökmesini önleyerek radyoopak–olmayan kolesterol taşlarının oluşmasını engeller veya oluşmuş olan taşları ufaltabilir ya da ortadan kaldırabilir. Kolesterol taşı kalsiyum tabakası ile kaplı ise veya taş safra pigmentlerinden oluşuyorsa etkisizdir.

Normal bir kimsede safrada, **safra asidi/kolesterol oranı** devamlı olarak yüksek kaldığından, safra içinde kolesterol çökmez ve kolesterol taşı oluşmaz. Dışardan safra asidi verilmesi bu oranı yükselterek kolesterol taşlarının tedavisinde veya önlenilmesinde yararlı olur. Kenodezoksikolik asid, en az yan tesirli doğal safra asidi olduğu için ilk zamanlar bu amaçla tercih edilmiştir; daha sonra daha az toksik olan ursodiol ilaç olarak çıkarılmıştır ve bu ilacın yerini almıştır.

Kenodiol; yukarıdaki fiziksel etkisine ilave olarak, aşağıdaki ikincil etkilere de sahiptir (i) Kolesterolun sentezini ve salgılanmasını yavaşlatır. (ii) Barsaktan kolesterol reabsorpsiyonunu azaltır.

5. TEMASLA TAŞI ÇÖZEBİLEN İLAÇLAR

Monooktanoin

Semisentetik yapılan deterjan nitelikli bir monogliseriddir. Bir mililitresi 120 mg kolesterolu hızlı bir şekilde çözer. Kolesistektomi girişiminden sonra olguların yaklaşık % 1–5'in koledok kanalında taş kalır; onları eritmek için kullanılır. Bunun için, ameliyat sırasında rutin olarak safra kanalına yerleştirilen T–borusu içinden perfüzyon şeklinde lokal uygulanır. Endoskopik olarak veya perkütan uygulanan kateterle de verilebilir. Bir incelemede olguların % 26'sında radyo–opak olmayan taşları tamamiyle çözdüğü ve % 20 kadarında boyutlarını ufalttığı bulunmuştur. Safra kanalına monooktanoin perfüzyonu, görece sık olarak karın ağrısı, bulantı–kusma ve diyareye neden olabilir.

Safra yolunda kalan taşlar mekanik ekstraksiyonla veya tekrar operasyon yapılarak da çıkartılabilirler.

Metil tert–butil eter (MTBE): Genel anestezik etkisi olan yanıcı bir alifatik eterdir. Perkütanöz transhepatik kateterle hergün birkaç saat safra kesesi içine infüze edilir; kalsifiye olmamış taşı temasla çözer ve sonra MTBE aspire edilerek safra kesesinden dışarı alınır. Halen deneme dönemindedir. Sistemik yan tesire neden olabilir. Seçilmiş olguların % 95'in taşları eritebilir; kesede rezidüel parçalar kalabilir.

6. DİĞERLERİ

Kolestiramin

Anyon değiştirici sentetik bir reçinedir. Ağız yolundan alınır; barsaklarda safra asidlerini bağlayarak onların reabsorpsiyonunu önler; böylece safra asidlerinin feçes içinde kaybını artırır.

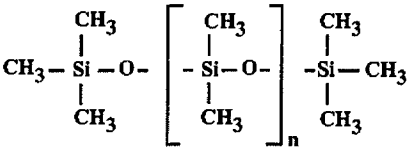
Siroz ve diğer bazı karaciğer hastalıklarında safra asidlerinin karaciğerden itrahının azalması, onların kanda birikmelerine yol açar. Buna bağlı olarak kaşıntı ve bradikardi gibi toksik belirtiler ortaya çıkar. Kolestiramin verilerek bu durum düzeltilir; terapötik etkisi 1–2 haftalık tedaviden sonra belirir. Yemeklerden önce ve gece yatarken olmak üzere günde 4 kez 4 g dozunda ağızdan verilir.

İleum rezeksiyonu yapılan hastalarda veya benzeri durumlarda kalın barsağa fazla miktarda ulaşan safra asidlerinin neden olduğu kronik diyarenin tedavisi için de yarar-

lıdır (bkz. 97. Konu). Hipolipidemik etkisine ve diğer farmakolojik özelliklerine 44. Konuda değinilmiştir.

Simetikon

Dimetilpolisiloksanlar adı verilen polimer organik silisyum bileşikleri ile silika jelinin karışımından ibaret bir sürfaktan ilaç olan **dimetikon'un aktive edilmiş şeklidir.** Mide–barsak kanalı içinde gazların köpük oluşturmasını önler. **Midede** toplanan köpüğün ortadan kalkmasını, hava habbelerinin birleşerek geniş bir hava hacmi oluşturmasını ve bu şekilde toplanan havanın geğirme suretiyle atılmasını kolaylaştırır; ayrıca gastroözofageal refluyu (refluksu) azaltır. Aynı etki **kalın barsaktaki gazlar** için de sözkonusudur ve onların yellenme ile atılmasını kolaylaştırır.



Simetikon

Mide ve kalın barsakta ameliyatlardan sonra oluşan **akut distansiyonun tedavisi** için çıkarılmıştır. Daha sonra peptik ülser preparatları ve dispepsi preparatlarına da ilave edilmiştir; bu kombine preparatların adı geçen iki durumda simetikonsuz olan benzerlerine göre bir üstünlüğünün olduğu sanılmamaktadır. Aerofaji, meteorizm ve flatulens gibi kronik durumlarda da kullanılır.

Bir kezlik olağan dozu 40–80 mg'dır; ağız yolundan günde 3 kez alınır. Tek başına simetikon içeren veya sindirim enzimi ya da antasidlerle kombine müstahzarları vardır. Belirgin bir yan tesiri bildirilmemiştir.

Nane yağı

Nane (Mentha piperita) bitkisinin yapraklarından elde edilen uçucu yağların karışımıdır. En az % 50'sini mentol oluşturur. Gastrointestinal düz kasları inhibe eder ve aşağı özofagus sfinkterini gevşetir. Kolonun radyoskopik incelenmesi sırasında kolonun içine lavmanla uygulanmasının kolon spazmını düzelttiği görülmüştür. Nane yağı ve mentol; düz kası, voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek gevşetir (kalsiyum antagonisti etki). Kalp, barsak ve beyin dokusunda dihidropiridin bağlanma yerlerine (L tipi kalsiyum kanallarına) bağlandığı, trityumla işaretli nitrendipini bağlanma yerinden kovma (displacement) esasına dayanan deneylerde saptanmıştır. Barsakta açılan jelatin kapsül içinde verilen nane yağı, **"irritabl kolon" sendromunun** tedavisinde karın koliğini ve şişkinliğini (distansiyonunu) gidermek için kullanılır.

MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ

I. DİJESTANLAR

1. **Pankreatin müstahzarları:**
   - Festal Enterik draje (Sanofi Aventis): 20 draje/kutu
   - Flaton Enterik kaplı draje (Bilim):30 tablet/kutu
   - Pankreoflat Draje (Dr.F.Frik): 60 draje/kutu
   - Pankreoflat Granül (Dr.F.Frik): 22x2g poşet/kutu
   - Kreon Enterik kaplı sert jelatin kapsül (Solvay): 150 mg ve 300 mg, 100 kapsül/kutu
   - Hazmolin Enterik kaplı film tablet (Münir Şahin): 20 tablet/kutu
2. **Pepsin + hidroklorik asid kombine müstahzarları:**
   - Pepzan Film Tablet (Dr. F. Frik): 225 mg mide mukoza tozu (120 FİP Ünite Pepsin) ve 225 mg glutamik asid hidroklorür, 20 Draje/kutu.

II. KOLERETİK İLAÇLAR

1. **Safra asidleri müstahzarları:**
   - Sadece safra asidi içeren preparatlar artık pazarlanmamaktadır. Sığır safra ekstresi veya safra disperti ile birlikte pankreatin ve diğer enzimleri içeren kombine müstahzarları vardır; bunlar yukarıda gösterilmiştir.
2. **Sodyum dehidrokolat müstahzarları:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
3. **Himekromon müstahzarları:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.
4. **Anetol trition müstahzarları:**
   Türkiye'de şu anda müstahzarı pazarlanmamaktadır.

III. SAFRA TAŞI ERİTİCİLER

1. **Ursodiol müstahzarları:**
   - Ursofalk Kapsül (Ali Raif): 250 mg ursodeooksikolik asid, 100 kapsül/kutu
   - Ursofalk Süspansiyon (Ali Raif): 250mg ursodeooksikolik asid/5ml, 250ml şişe/kutu

IV. DİĞERLERİ

1. **Kolestiramin müstahzarları:**
   - Bak.: 44. Konunun sonu.
2. **Simetikon müstahzarları:**
   - Metsil Süspansüyon (Hüsnü Arsan): 40mg simetikon/5ml, 150 ml şişe/kutu
   - Metsil Damla (Hüsnü Arsan): 66.6 mg simetikon/ml, 30 ml şişe/kutu
   - Metsil Forte çiğneme tableti (Hüsnü Arsan): 80 mg simetikon, 50 tablet/kutu
   - Asidopan Süspansiyon (Turgut): 5 ml'de 540 mg aliminyum magnezyum hidroksit sülfat ve 20 mg simetikon içerir, 200 ml şişe/kutu
   - Asidopan Çiğneme tableti (Turgut): 480mg aliminyum magnezyum hidroksit sülfat ve 20 mg simetikon içerir, 30 ve 60 tablet/kutu
   - Rennie Duo Süspansiyon (Bayer): 140 mg magnezyum karbonat, 1200 mg kalsiyum karbonat, 300 mg sodyum aljinat/10 ml, 100 ml şişe/kutu
   - Rennie Süspansiyon (Bayer): 80 mg magnezyum karbonat, 680 mg kalsiyum karbonat/ 5 ml, 100 ml şişe/kutu
   - Rennie Çiğneme Tableti (Bayer): 80 mg magnezyum karbonat, 680 mg kalsiyum karbonat içeren tablet, 48 Tablet/kutu.

KAYNAKLAR

Kitabın büyük olan hacmini daha da artırmamak için, 1. Konudan 99. Konuya kadar listelenmiş olan **Kaynaklar bölümü** elektronik ortama aktarılmıştır; <www.pelikankitabevi.org> veb sitesinden erişilebilir.

-A-

A dönemi, 39
A kategorisi, 118
A parametresi, 87
A vitamini, 1354
  zehirlenmesi, 1358
Abatasept, 893
ABCB1 (MDR1) geni, 128
ABCB1 genetik polimorfizmleri, 129
Abdominal parasentez, 18, 580
Absans (kesinti) tutarıkları, 918
Absans tipi epilepsi, 924, 926
Absiksimab, 526, 529
Absorpsiyon azalması**, 95
  hızı, 66
  kinetiği, 14
Absorpsiyon Olayı, 10
Absorpsiyon, 92, 94
  hızı, 10
  kinetiği, 15
  oranı, 23
ABVD kombinasyonu, 346, 354
Acanthosis nigricans, 1076
Acı tadı alamama (tad körlüğü), 130
Acil cerrahi girişimlerde insülin, 1114
Acil kontrasepsiyon, 1231
Acinetobacter, 170
ACTH salgılanması, 1129, 1314
  güniçi ritm kalıbı, 1144
ACTH, 1119, 1143
ACTH'den kurtulma ("ACTH escape"), 1120
Actinomyces israelii, 171
Açık- açılı glokom, 983, 1004, 1015, 1336
  Açlık glisemisi, 1106
  hiperglisemisi, 1089
Adacık transplantasyonu, 1109
Adalimumab, 371, 893
Adapalen, 1361
Adaptasyon, 100
Adaptif değişiklik, 41, 102, 851
  duyarsızlanma (desensitizasyon), 803
Adaptör proteinleri (AP'ler), 337
Addison hastalığı, 1074
  krizi, 1134
ADE (Kininaz II), 1317
Adefovir dipivoksil, 321
Adenilil siklaz, 78, 958, 1066, 1306, 1410, 1426
  inhibisyonu, 830
  –sAMP sistemi, 1120
Adenohipofiz (ön hipofiz), 1245
Adenozin, 904, 920
  difosfat (ADP), 525
  reseptörleri, 973
    A_1, 973
    A_2, 973
    A_3, 973
Adenozinerjik nöromodülatör sistemi, 904, 920
Adezin (adhesin), 283
Adezyon molekülleri, 622
ADH1, 771
ADH2, 771
ADH3 gama2 aleli, 773
ADH3, 771
  polimorfizmi, 771
Adifenin hkl, 1001
Adiksiyon, 846
Adiktif maddeler, 846
Adiktif riski, 847
Adinazolam, 753
Adipositler, 1089
Adipsin, 913
Aditif etki, 105, 268
Aditif etkileşme, 268
Adjuvant kemoterapi, 333, 338
Adjuvantlar, 364, 373
Adli ("forensic") toksikoloji, 114
ADMA (asimetrik dimetil arjinin), 1322
ADME tipi etkileşmeler, 104, 106
Adoptif immünoterapi, 358
ADP reseptörü antagonistleri, 525
Adrenal androjen, 1121
  fonksiyon bozuklukları, 1133
  korteks atrofisi, 369
  korteks adenomu, 1134
  ilaç kesilmesi sorunu, 1132
  korteks, 1205, 1314
  korteksinde hiperplazi, 1134
  korteksinden aldosteron salgılanmasını artıran durumlar, 1143
  medulla, 685, 955, 966
  rezervi, 1145
Adrenalin, 624, 662, 955, 1009, 1010, 1027, 1029
  biyotransformasyonu, 970
  etkisinin tersine çevrilmesi ("adrenaline reversal"), 1033
  kullanılışı, 1015
Adrenerjik alt–bölüm, 954
  kavşak, 956
  nöron blokörleri, 414, 1031, 1041
  reseptör blokörleri ile nörün blokörleri arasındaki farklar, 1031
  reseptörler (Adrenoseptörler), 394, 956, 970, 1031,1032
  sistem, 965
  ve kolinerjik reseptörlerin genel yapısı, 957
Adrenokortikal androjenler, 1119
  yetmezlik, 1134
Adrenokrom monosemikarbazon, 539
Adrenoseptörlerle ilgili sinyal transdükleme mekanizmaları, 972
Adresinler, 873
Adsorban etki, 1416
  ve kitle oluşturan ilaçlar, 1438
Aerobik (izotonik) ekzersiz, 407
Aerosol, 17, 1049
  inhalasyonu, 637
A–esterazlar, 987
Aferent sinir uçlarının inhibisyonu, 611
  sinir yolağında aşırımın zayıflatılması, 611
  sinir lifleri, 609
Afinite, 33, 85
Afrika tripanozomiyazisi, 292
  uyku hastalığı, 290
Afyon, *bkz.* Opium
Agar, 1428
Agmatin, 399, 672
Agomelatin, 821
Agonist, 1104
  -reseptör kompleksi, 85
Agonizma, 84
Agorafobi, 756, 757
Agranülositoz, 120, 232, 1159, 1160
Agregasyon, 1014
Agresif davranışı, 667
Aguti proteini, 913
Ağır diyabetik ketoasidozun belirtileri, 1112
  hemolitik anemi, 1138
  hemorajik şoklu, 555
  püstüler akne (acne conglobata), 1360
  tifo, 1138
  yanıklar, 552
Ağızdan folik asid, 933
Ağrı duyusu, 711
  mediyatörleri, 870
  modülatör sistemi, 827
  sendromu, 827
Ağrının elektrofizyolojisi, 826, 828
Ağrısız yürüme mesafesi, 412
Ah reseptörleri, 50, 132
  nükleer translokatörü (ARNT), 50
Ah'ye yanıt-vermez, 132
A–hücreler, 1083
AIDS, 290, 315, 373, 912
AİDS ile ilişkili Kaposi sarkomu, 320
Aile planlaması, 1231
Ailesel akdeniz ateşi (FMF), 129, 895
Akamprozat, 780, 866
Akantozis sendromu, 1366
Akarboz, 1105, 1106, 1118
Akarisid, 308
Akatalazia, 127
Akatisia, 792
Akciğer absesi, 1137
  embolisi, 1307
  fibrozisi, 334
  hava kapasiteleri ve hacimleri, 634
  kandidiyazisi, 265
  kanseri, 1051
  toksisitesi, 340
  tüberkülozu, 276
  ve karaciğer sarkoidozisi, 1138
Akciğerlerden itrah, 58, 697
Akılcıl İlaç Kullanımı, 140, 149, 152
Akılcıl–olmayan tedavi örnekleri, 149
Akımla kısıtlı eliminasyon, 52
Akinezi, 935
Akinezia paradoksika (geçici "donma"), 941
Aklarubisin, 346
Aklorhidri tanısı, 1291
Akne vulgaris, 219, 328
Akomodasyon felci (sikloplejі), 998
  spazmı, 981
Akomodatif miyopluk, 981
Akrep alfa–toksini, 712
Akrep peptid beta–toksini (b–ScTx), 712

*** Kalın harfli girdiler Konu veya alt-konu başlıklarını göstermektedir, bu başlıkların ilk sayfası da kalın rakamla gösterilmiştir.**

**** İçten yazılı girdinin başına üstündeki tam satırın, genellikle ilk sözcüğünün girmesi öngörülmüştür.**

Akridin boyaları, 330
Akrivastin, 1292
Akrodermatitis enteropatika, 289
Akrolein, 343
Akromegali, 1074, 1255, 1258, 1260
Akrosyanoz, 411
Aksiyon (spayk) potansiyeli, 438, 738
  potansiyelinin fazları, 441
  potansiyellerinin profili, 440
Aksonal akım, 960
Aktif kömür, 137
  merkez, 986
  oksijen radikalleri, 874
  romatoid artrit, 370
  transport suretiyle reabsorpsiyon
  transport, 14, 36, 54, 56, 78
  tRNA, 1063
Aktiflenmiş metionin, 47
Aktin, 115
Aktinomikozis, 198, 227
Aktinomisetler, 171
Aktivatör protein-1 (AP-1), 1124
Aktive edilmiş koagülasyon zamanı (aKZ), 513
Akuaporinler, 560, 1263, 1264
Akut ağrı, 826
  ağrılı durumlar, 876
  allogreft reddi, 365
  anafilaktik reaksiyon, 354
  anafilaktik şok, 1136
  böbrek yetmezliği, 350, 578, 985, 1025
  dağ hastalığı, 568, 581
  demir zehirlenmesi, 1394
    tedavisi, 1394
  dijital zehirlenmesi, 47
  distonik reaksiyonlar, 791
  eritemli kandidiyazis, 260
  erozyonlu gastrit, 1299
  faz proteini, 510
  faz reaktantları, 898, 1126
  glomerülonefrit, 578
Akut İlaç Zehirlenmesi, 134
  tedavisi, 134
  Akut infeksiyöz diyareler, 1436
  iskemik beyin ödemi, 417
  karaciğer yetmezliği, 985
  konjestif glokom krizi, 991
  koroner sendromlar, 419, 528
  lenfoblastik lösemi, 332, 352, 355
  lityum intoksikasyonu, 820
  mani, 798
  miyeloid lösemi (AML), 339
  myeloid löseminin promyelositik (M3) tipi, 1360
  myokard infarktus, 419, 420, 424, 425, 428, 436, 456, 473, 484, 491, 522, 528, 529, 842
  narkotik analjezik zehirlenmesi, 841
  nikotin zehirlenmesi, 1049
  non-lenfoblastik lösemi, 1138
  omurilik zedelenmeleri, 1137
  promiyelositik lösemi, 355
  promyelositik lösemi, 332
  red epizodları, 365
  red reaksiyonu, 367
  serebrovasküler tromboz, 417
  sol kalp yetmezliği, 555, 842
  solunsal sıkıntı sendromu, 1137
  tübüler nekrozu, 239, 578, 1016
  vivax sıtması, 296
  zehirlenme, antihistaminik, 1296
  zehirlenme, 139, 1358
Alanin rasemaz, 160
Albendazol, 303, 304, 306
Albümin, 32
Aldehid dehidrojenaz (ADH), 45, 46, 126, 771
Aldehidler, 45, 324, 327, 764
Aldeslökin (IL-2), 341, 358, 375
Aldırmazlık, 269
Aldikarb, 995
Aldosteron, 563, 1120, 1122, 1318
  antagonistleri, 573, 1143
  yokluğu, 1141
Aldosterona bağımlı Na+ kanalları, 1425
Aldosteronla-indüklenen proteinler (AİP'ler), 1142
Aldoz redüktaz inhibitörleri, 1106
Aleksidin, 329
Alel gen, 123
Alendronat (alendronik asid), 1180
  veya ekstrinsik) astma, 620
  iltihap, 1125
  immünoterapi (desensitizasyon), 373
  reaksiyonlar, 340
Alevlenme ("flare"), 1203
Alfa 1 reseptörler, 905
  alt-tipleri, 971
Alfa 1-antitripsin, 874
Alfa 1-asid glikoprotein, 32, 715
Alfa 2 reseptörler
  alt-tipleri, 972
Alfa 2'ye selekif blokörler, 1032
Alfa 2-makroglobülin, 874
Alfa motor aksonlar, 711
  motor nöronlar, 736
  - ve beta-adrenoseptörlerin alt-tipleri, 971, 1011
  -2b alt-tipleri, 357
  -adrenerjik olaylar, 972
  -adrenerjik reseptör blokörleri, 414, 1032
  -adrenerjik reseptörlerin alt-tipleri, 973
  -amanitin, 984
  -blokörlerin kullanılışı, 1040
  -fötoprotein, 933
  -glikozidaz, 1105
  kalsidol (1-alfa-hidroksikolekalsiferol), 1174
  -melanosit stimüle edici hormon, 913
  -mimetik ilaçlar, 1008, 1020
Alfa-aminopropiofenon (katinon), 865
Alfa-bungarotoksin, 963
Alfa-fluorometilhistidin, 1285
Alfa-latrotoksin, 961
5-alfa-redüktaz
  enzimi eksikliği, 1193
  enzimi, 1191, 1192
  inhibitörleri, 1077
5 alfa-tetrahidrodeoksikortikosteron (THDOK), 1128
Alfa-tokoferol, 1364
Alfentanil, 706, 707, 838
Alfuzosin, 398
Alınma saati, 97
Alifatik aminler, 1022
  hidroksilasyon, 45
Alilamin türevleri, 264
Alilestrenol, 1224
Aliskiren, 390, 1315
Alizaprid, 1448
Aljezik etki, 1318
  mediyatörler, 870
Alkalin fosfataz düzeyi, 1173
Alkaloz, 96, 602
  durumlarının tedavisi, 605
Alkil sülfonatlar, 344
Alkilleyici ilaçlar, 341
Alkol, 98
  dehidrojenaz (ADH), 45, 770, 1377
  halüsinozu, 779
  hüllüsinozu, 798
  tipi bağımlılık (Alkolizm), 856, 857
  yoksunluk sendromu, 779
  bağlı reaksiyonlar, 126
  kalp kası hastalığı, 778
  karaciğer hastalığı (alkolik hepatiti), 1137
  rabdomyopatisi, 778
Alkolizm, 1373
  tedavisi, 780
Alkoller, 770, 324
Alkollü içkinin kronik alımı, 407
Alletrin, 309
Allogreft reddi olayı, 364, 369
Allojeneik kök hücre nakli, 334
  transplantlar, 367
Allopurinol, 645, 895
Allosterik
  değişiklik, 744
  durumlar, 87
  modeller, 87
Allo-tanıma, 365
  dolaylı, 365
  dolaysız, 365
Almitrin bismezilat, 906
Aloin, 1430
Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Çalışması, 1366
Alprazolam, 753, 821
Alprostadil (prostaglandin E1), 416, 1340
Alrestatin, 1106
Alt solunum yolu infeksiyonları, 197
Alteplaz, 532
Altı aylık tedavi rejimleri, 276
Altın bileşikleri, 892
Altretamin, 344, 345, 354
Aluminyum bileşikleri, 1416
  fosfat, 1416
  osteodistrofisi, 1188
  silikat (kaolin), 1417
Alveol havasındaki konsantrasyon, 694
  -kan denge eğrisi, 696
Alveoler
  hidatid hastalığı, 304
Alverin sitrat, 1004
Alyuvar üretimi, 1404
Alyuvarlarla ilgili ölçülerin aralıkları, 1384
Alzheimer hastaları, 668, 876, 1048
Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar, 935, 948
  tipi senil demans, 669

Amanita
muscaria, 984
phalloides, 984
vema, 984
virosa, 984
Amantadin, 319, 944
Ambalaj, 142
Ambenonyum, 986
Ambler sınıflaması, 187
Ambrisentan sodyum, 403, 1320
Ambroksol, 615
Amenore, 1130, 1238, 1252
Amerikan tendürdiyotu, 329
Ames testi, 116
Amfenikoller, 231
Amfepramon, 907
Amfetaminler, 907, 1024
kötüye kullanımı, 908
tipi bağımlılık, 856, 859, 908
Amfizem, 623
Amfoterisin B sülfat, 260, 290
Amibik hepatit, 288
Amibiyazis, 247
Amiboma, 286
Amid yapılı lokal anestezikler, 720
Amidasyon reaksiyonalarının koenzimi, 1370
Amigdala, 669, 806
Amigdalanın santral nukleusu (ASN), 912
Amikasin, 235, 239, 277
Amiloid nöraljisi, 924
Amilorid, 575
Amiloride duyarlı Na+ kanalı, 573, 1142
Aminakrin hidroklorür, 330
Aminli alkaloidler, 1034
Amino asid alımı, 1125
hormonlar, 1058
nöromediyatörler, 672
Amino asidler, 1088
absorpsiyon, 1375
ile konjügasyon, 48
transaminasyonu, 1375
Aminoasil transfer RNA oluşumu, 161
Aminoglikozid kombinasyonu, 238
Aminoglikozidler, 233
Aminoglutetimid, 1143
Aminokaproik asid, 541
Aminokarb, 995
6- aminopenisilanik asid, 182
Aminopenisilinler, 183, 194
Aminopeptidazlar, 1317
Aminopirin, 883
5-aminosalisilat, 257
Amiodaron, 453
Amip kolonisi, 286
Amipli dizanteri, 286
Amisülpirid, 791
Amitriptilin, 811
Amiyotrofik lateral skleroz, 948
Amlodipin bezilat, 393, 413, 433
Ammon boynuzu, 918
Amoksapin, 812
Amoksisilin, 193, 283
+ klavulanik asid kombinasyonu, 196
Amonyum asetat (% 20'lik solüsyon), 615
klorür, 283, 615
klorür (1/6 molar) solüsyonu, 605
Amorf şekilleri, 21
Amorolfin, 266
Ampirik (kör) tedavi, 262
Ampisilin, 192
esterleri, 194
kombinasyonları, 238
+ sulbaktam kombinasyonu, 270
Amprenavir, 317
Ampul, 17, 27
Amsakrin, 354
Amyotrofik lateral skleroz, 737, 739
Anabolik etki, 1211
etkinlik indeksleri, 1201, 1255
Anabolik Steroidler, 1191, 1200
kullanılışı, 1200
Anaerobik basiller, 170
infeksiyonlar, 245, 250
Anafilaksi, 372
Anafilaktik reaksiyon, 1136
şok, 1015, 1027
Anakinra, 372
Anal fisür, 1434
Analeptik etki, 1164
ilaçlar, 903
Analitik toksikoloji, 114
Analjezi, 690
Analjezik (antinosiseptif) etki, 742
gastroenteropatisi, 877, 1298
nefropatisi, 882
Anandamid, 686, 912
Anastrozol, 356
Ancylostoma duodenale, 302, 303
Androjen eksikliği, 1197
reseptörleri, 1123, 1195
Androjenik etkiler, 1194
Androjenler, 1191
Androstenedion (ASD), 1119, 1065
Androsteron, 1192
Anemi, 1198
Anemik (iskemik) deserebrasyon rijiditesi (alfa–rijidite), 736
Anemilerin sınıflandırılması, 1383
Anestezi indüksiyonu, 1447
premedikasyonu, 706
Anestezinin derinliğini ayarlama, 695
Anetoltrition, 1457
Angina eşdeğeri semptom, 418
pektoris, 418
Anginal nöbetler, 419
sendromlar, 418
Anhedonia, 861
Anhedonik hastalar, 822
Ani gelen uykululuk, 942
Anidulafungin, 262
Anileridin, 838
Anizotropik, 445
Anjiojenez (damar oluşumu), 335, 337, 352, 1315
Anjiotensin antagonistleri, 468
aşıları, 1316
dönüştürücü enzim (ADE), 1312
inhibitörleri, 383, 464, 1315
heptapeptid, A(1-7), 1313
reseptör blokörleri, 388, 464, 1316
reseptörleri, 1313
AT1, 1313
AT2, 1313
Anjiotensin, 1141, 1262, 1311
Anjiyoödem, 372, 1014, 1027
Ankilozan spondilit, 371, 897
Anksiyete, 742
bozukluklar, 757, 799
Anksiyeteli bozukluklar, 756
Anksiyolitik benzodiazepinler, 750
etki, 742, 750
ilaçların klinik farmakolojisi, 757
Anksiyoselektif, 757
Anofel, 294
Anoreksia nervosa, 1076
Anoreksijenik etki, 908
Anorektik ilaçlar, 910
kullanım, 1029
Anormal otomatisite, 442
Anovulatuvar siklus, 1252
Anöploid durum, 115
ANP, 1141
Antagonistik etkileşme, 269
Antagonizma, 89, 269
Antasid ilaçlar, 1416
etkileşmeleri, 1416
kullanılışı, 1417
mutad dozları, 1418
sınıflandırılması, 1416
Antazolin, 1292
Antekubital ven, 28
Antenatal (doğum–öncesi) kullanılış, 1138
Anti – anaerobik, 238
Anti-agregant etki, 525
Antiamibik İlaçlar, 286, 296
Antianabolik etki, 1125
Antianaerobik antibiyotikler, 24
ilaçlar, 245
Antiandrojenik etki, 1211
Antiandrojenik İlaçlar, 1191, 1202
Anti-androjenler, 341, 357
Antianemik İlaçlar, 1383, 1396
Antianginal etki, 421, 423
Antianginal İlaç, 418
Antianjiojenik etki, 352
Antiapoptotik mekanizmalar, 337
BCL-2 proteinleri, 337
Antiaritmik ilaçlar, 438
Antiaritmik ilaçların, 446
elektrofizyolojik etkileri, 447
elektrokardiyograma etkileri, 447
sınıf I, 446
sınıf II, 446
sınıf III, 446
sınıf IV, 446
sınıf V, 446
Antiastmatik İlaçlar, 619
akut astmanın tedavisi, 637
antimuskarinik ilaçlar, 628
beta-adrenerjik reseptör agonistleri, 623
ilaçların klinik farmakolojisi, 633
KOAH'ta inhalasyonla tedavi, 638
kronik astmanın tedavisi, 634
lökotrien antagonistleri, 632
mast hücresi stabilizatörleri, 631
selektif beta2-agonistler, 624
teofilin, 629
Antiaterojenik, 433

Antibakteriyel etki, 158
mekanizmaları, 184
ilaç seçimine ilişkin örnekler, 166
Anti-BF reseptörü, 354
Antibiyotik çağı, 157
Antibiyotik politika, 165
Antibiyotikler, 157
Antibiyozis, 157
Antidepresan etki mekanizmaları, 804
Antidepresanlar, 801
sınıflandırma, 807
tolerans ve kesilme sendromu, 809
depresyon-dışı kullanılışı, 824
klinik farmakolojisi, 822
Antidiüretik etkisini, 1267
Antidiyarcik İlaçlar, 1078, 1436
kullanılışı, 1439
sınıflandırılması, 1436
Antidot, 334
Antiemetik İlaçlar, 1442
kullanılışı, 1452
Antiepileptik benzodiazepinler, 754, 926
Antiepileptik İlaçlar, 917
kesilmesi sorunu, 930
mekanizmaları, 919
sınıflandırılması, 920
klinik farmakolojisinin temel kavramları, 930
Antiestrojenik ilaçlar, 1227
etki, 1052
Antiestrojenler, 356
Anti-faktör Xa/anti-faktör IIa etkinlik oranı, 513
Antifibrinolitik ilaçlar, 541
Antifungal Antibiyotikler, 259
Antifungal ilaçlar, 262, 265
ilaçlarla tedavi, 260
imidazol türevi, 262
triazol türevi, 262
tedavinin özellikleri, 259
Antigametositik tedavi, 295
Antigen, 79
Antigonadotropik etki, 1211
ilaçlar, 1246
Antihelmintik İlaçlar, 302
Antihiperlipidemik tedavi, 502
Antihipertansif İlaçlar, 379
adrenerjik nöron blokörleri, 398
ADE inhibitörleri, 380
alfa-adrenerjik reseptör blokörleri, 397
ARB'ler, 388
beta-blokörleri, 394
direkt etkili vazodilatörler, 400
diüretikler, 380
hipertansif krizde kullanılan ilaçlar, 402
ilaçlara direnç, 879
kalsiyum kanal blokörleri, 390
santral etkili ilaçlar, 399
Antihistaminikler (antiemetik), 1445
Antihistaminikler, 709, 764, **1285**
Antihistaminiklerin bağımlılık potansiyelleri, 1296
Antiidiyotip antikor, 357
Anti-ilaç antikor, 119
Antiinflamatuvar analjeziklerin etkileşmeleri, 899
Antiinflamatuvar analjeziklerin Klinik Farmakolojisi, 896
Antiinflamatuvar etki mekanizmalar (glukokortikoidler), 1126
Antiinflamatuvar etkiler, 871
Anti-insülinik) hormonların olası etkileri, 1086, 1089
Antijen sunan hücreler, 119, 365
Antijene özgül hücre lizisi, 366
Antijenik determinant grup, 118
Antijenin işlenmesi, 363
sataşması, 363
Antijenlere karşı tolerans oluşturma, 364
Antijenleri tanıma, 365
Antikoagülan İlaçlar, 512
Antikolinerjik ilaçlar, 708
ilaç bağımlılığı, 865
Antikolinesteraz ilaçlar, 726, 949, 986
Antikolinesterazlar, 980
Antikonflikt etki, 743
Antikonvülsan etki, 742, 762
Antikor-aracılı immün yanıt, 363
Antilenfositik globülin, 373
Antilipolitik etki, 1336
Antimalaryal İlaçlar, 293
Antimanik etki, 801
etkili ilaçlar, 820
Antimetabolitler, 79, 341, 346
Antimigren etkinlik, 1036
Antimikrobik İlaçların Etkileşmesi, 268
başarısızlık nedenleri, 175
parametreler, 174
Rezistans Bilgi Bankası, 172
spektrum, 158
Antimon bileşikleri, 289
Antimuskarinik ilaçlar, 1415
Antinatriüretik etki, 879
Antineoplastik İlaçlar, 332, 340
doz-yanıt eğrisi, 334
kemoterapi, 358
manipülasyonu, 340
sınıflandırılması, 341
Antinosiseptif retikülospinal sistem, 827
Antinükleer antikorlar, 119
Antiobsesyonel etkiler, 811
Anti-oksidan etki, 1357
ilaçlar, 406
maddeler, 115
savunma mekanizmaları, 646
Antiosteolitik, 1179
Antiotistik etkinlik, 789
Anti-parotitis (kabakulak) immün globülini, 322
Antipiretik etki, 869, 870
-analjezik ilaçlar, 869
ilaçlar, 899
Antiprojesteronlar, 1229
Antiprotozoal İlaçlar, 286
Antipruritik etki, 310
Antipsödomonal
aminoglikozidler, 237
penisilinler, 186, 194, 237
sefalosporin + aminoglikozid kombinasyonu, 238
Antiraşitik etki, 1172
Anti-reseptör antikorları, 992, 1168, 1076
Antiretroviral ilaçlar, 315
Antirezorptif etki, 1210
Anti-Rh0 immünoglobülin, 365, 372
Anti-rubella (kızamıkçık) immün globülini, 322
Anti-rubeola (kızamık) immün globülini, 322
Antisense oligonukleotid, 79
Antiseptik etkili boya maddeleri, 330
Antiseptikler ve Dezenfektanlar, 324
Antiserotonerjik antiemetik ilaçlar, 144
ilaçlar, 666
Antispazmodik etki, 999
ilaçlar, 412, 1002
Antistafilokokal ilaçlar, 242
penisilinler, 185, 192
Anti-T antikor, 357
Antitimosit globülin, 373
Antitiroid ilaçlar, 1147, 1158, 1162
Anti-TNF-alfa ilaçlar, 371
etkinliği, 355
Antitrombin III, 511, 512
Antitrombotik İlaçlar, 509
antikoagülanlar, 509
antitrombositik ilaçlar, 509, 523
klinik farmakolojisi, 527
trombolitik ilaçlar, 509
Antitusif etki, 610, 833
Antitusif İlaçlar, 609
Antitüberküloz ilaçlar, 270
Antiviral İlaçlar, 311
Antiviral özgül immün globülinler, 322
profilaksi ve tedavi, 322
Anti-Xa (AXa) ünitesi, 514
Anti-Xa testi, 513
Antrakinon türevi glikozidler, 1430
Antraks, 198, 227
Antrasiklin türevleri, 341
Antrasiklinler, 345
Anyon açığı (anion gap), 134, 601
Anyon zehirlenmeleri, 581
Anyonik nokta, 961, 986
sürfaktan (yüzey aktif) maddeler, 1427
Aortokoroner greftler, 529
Aplastik anemiler, 1138, 1201
kullanılan ilaçlar, 1403
Aplastik veya hipoplastik anemiler, 1384
Apne/hipopne indeksi, 766
Apo-B, 492
Apo-B, E reseptörleri, 492
Apo-B100, 492
Apo-B48, 492
Apokrin ter bezleri, 998, 1034
Apomorfin (emetik), 1444
Apomorfin, 944
Apoprotein B (Apo-B), 492
Apoproteinler, 492
reseptörleri, 495
Apoptotik mekanizma, 337
Apoptoz (programlı hücre ölümü), 115, 337
Apoptoz
önleyici (antiapoptotik) sistem, 337
proteinlerinin inhibitörleri (APİ), 337
yapıcı (apoptotik) sistem, 337
Apoptoza eğiliminin azalması, 335
Aprepitant, 339, 1443, 1451
Aprokarb (propoksur, Baygon) , 987, 995
Aprotinin, 543, 1319
APUD hücreleri, 1284

Apudoma, 1284
Ara kanaması, 1238
Ara metabolizmanın kontrolu, 1090
Ara nöronlar, 958
Arachis (yerfıstığı) yağı, 1427
Arada sırada kullanıcılar, 847
Arama davranışı ("drug-seeking behavior"), 851
Ara-nöronlar, 736
Araşidonik asid epoksijenaz ürünleri (EET), 1343
Araşidonik asid metabolitleri, 1126
Araşidonik Asid Metabolitleri, 1327
Araşidonik asidden oluşan ürünler, 1343
Araştırıcı İlaç Firmaları Derneği, 153
ARB (aside rezistan bakteri) pozitif, 271, 278, 284
Arboprostil, 1340
Ardıç katranı, 327
Ardışık blok ,256
Arefleksi, 690
Arekolin, 983
Arıtılmış faktör IX kompleksi, 544
Aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH), 132
Arilamin asetil transferaz-2 (NAT-2), 47
Aripiprazol, 791
Aritmi oluşumunun mekanizmaları, 441
Aritmilerin *patojenezi*, 438
Arjinin hidroklorür, 605
Arjinin-vazopresin (AVP), 1145
8-arjinin vazopresin, 1261
Arka Hipofiz Hormonları, 1261
Arka hipofiz tozu, 1276
Aromataz inhibitörleri, 341, 1077, 1228
Aromatik amidler, 117
  aminler, 117
  halkanın hidroksillenmesi, 45
Arsenik trioksid, 354
Art-depolarizasyon (afterdepolarization), 444, 442
  erken, 442
  geç, 442
Artemeter, 301
Artemisia annua, 301
Artemisinin, 301
  -temelli kombinasyon tedavileri, 301
Arter hastalıkları, 411
  obstrüktif, 411
  vazospastik, 411
Arteriyosklerozis obliterans, 411
Artesunat + sulfadoksin-pirimetamin, 301
Artık etki (asıntı), 755
Artırıcı (enhancer) bölge (kısım), 1073
Artırma ("augmentation") tedavisi, 818
Art-yük (preload), 467
Asandan retiküler aktive edici sistem (ARAS), 669, 922
Ascaris lumbricoides, 302, 304
Asebutolol, 483
Aseklidin, 983, 991
Asenkron refleks deşarjları, 735
Asetaldehid, 1377
  sendromu, 1102
Asetaminofen, *bkz.* Parasetamol
Asetazolamid, 567, 929
Asetik asid, 330
Asetil koenzim A(KoA), 47
Asetilasyon polimorfizmi, 124
Asetil-KoA karboksilaz, 1116
Asetil-koenzim A, 496, 668, 1089
Asetilkolin reseptörleri (kolinoseptörler), 962
Asetilkolin salıverilmesi, 961
Asetilkolin sentezi, depolanması ve salıverilmesi, 959
Asetilkolin, 419, 668, 956, 982
  biyosentezi, 959
  inaktivasyonu, 961
Asetilkolinesteraz (AchE) , 45, 668, 961, 986
3-0-asetilmorfin, 837
6-0-asetilmorfin, 837
Asetilsistein, 615
Asetoheksamid, 1100
Asid salgılanmasını azaltan ilaçlar, 1413
Asid ve pepsin salgısı, 905
Asid-aspirasyon sendromu (Mendelson sendromu), 1298, 1418
Asid-baz dengesi, 565, 592
Asid-Baz Dengesi Bozuklukları, 599
Aside dayanıklı basiller, 171
  penisilinler, 191
Asidemi, 1114
Aside-rezistan bakteriler, 271
Asidoz durumları, 601
Asiklovir, 313, 314
Asil-taşıyıcı protein, 1378
Asilüreidopenisilin, 194
Asimetrik şekilde uygulama, 426
Asipimoks, 501
Asitretin, 1360
Askariyazis, 303
Askorbik asid (C vitamini), 283, 547, 646, 1369, 1388
  eksikliği, 539, 1370
Asparajin, 355
Aspartam, 1109
Aspartik asid, 678
Asperjilozis, 265
Aspirasyon pnömonisi, 1137
Aspirin, 406, 417, 424, 437, 524, 533, 875, 1412, 1439
  ve emzirme, 880
  ve gebelik, 880
Aspirine duyarlı astma, 878
Assosiyatif öğrenme, 668
Astma nöbetleri, 620
  tedavisi, 627
Astmada basamaklı tedavi, 634
  tedavi şemaları, 634, 635
Astmanın dört basamağı, 634
Astrenjan etki, 330, 1416
Astrenjan maddeler, 541
Aşılar, 375
Aşırı ateşleme (firing), 817
  büyümenin eşlik ettiği puberte gecikmesi, 1217
  defekasyon, 1154
  dopaminerjik etkinlik, 796
  hacim deplesyonu, 1142
  şişmanlık, 914
  tepkililik, 619
  transfüzyon, 555
  uykululuk (letarji), 941
  yanıt-verirlik, 619
  yeme, 941
  yükleme kardiyomyopatisi, 462
  -çalışan nodül, 1155
  -duyarlık reaksiyonları, 119, 619
  -salgılayan tiroid, 1155
  -sürme ("overdrive") supresyonu, 438
At kaynaklı anti-kuduz serumu, 322
AT1 ve AT2 reseptörleri ve işlevleri, 1313
Atapulgit, 1438
Ataxia telengiectasia, 1076
Atazanavir, 317
Atenolol, 483
Aterojenezis, 490
Aterom plağı, 420, 490, 491
Ateroskleratik hastalıklar, 411
Ateroskleroz, 405, 490, 1140
  gelişmesi, 1218
Ateş, 898
Ateşin klinik yönü ve düşürülmesi, 898
Ateşli durumlar, 799
A-tipi ilaç reaksiyonları, 121
Atipik (melankolisiz) majör depresyon, 807, 822
  absans tutarıkları, 918
  antipsikotikler, 789
  benzodiazepin reseptör agonistleri, 756
  nöroleptikler, 788
  psödokolinesteraz, 732
Atlamalı impuls yayılması, 710
Atomoksetin, 815, 909
Atonik tutarıklar, 918
Atopi, 99
Atopik ekzema, 366
Atovakuan, 300, 498
Atovakuon, 290
ATP bağlayan kaset tipi taşıyıcılar, 56, 108
ATP'ye duyarlı potasyum kanalları (K_{ATP}), 1082, 1099, 1117, 1323
ATP-ye duyarlı potasyum akımı, 440
Atraküryum bezilat, 728
Atripla, 270, 318
Atriyal natriüretik peptid (ANP), 82, 1262
Atriyoventriküler (A-V) düğüm, 438
Atriyum fibrilasyonu, 473, 522, 981, 1154
  flater ve fibrilasyonu, 452, 473
  flateri, 454, 473
Atrofik endometriyum, 1225
Atropa belladonna, 997
Atropin, 993, 997
  metilnitrat, 1002
  zehirlenmesi, 1001
    tanısı, 991
Attırma (pulse) jeneratörü, 1193
Augmerosan, 338
Augsberger formülü, 93
Aurora kinazları familyası, 352
A-V bloku, 1005
  iletim hızı, 1012
Avidin, 1378
AVP'ye-dirençli poliüri, 1268
Avrupa Hipertansiyon Derneği, 403
  Hipertansiyon Kılavuzu, 403
  İlaç Ajansı (European Medicines Agency, (EMA), 151
Ayak bileği ve bacak ödemi, 393, 944

Ayırt etme (diskriminasyon) testleri, 867
Ayrışmış ("disosiyatif") düşünme bozukluğu, 795
Az (zayıf) emetojenler, 339
Aza-makrolidler (azalidler), 220
Azapropazon, 98, 889
Azatioprin, 348, 370
Azelastin, 1292
Azinfos-etil, 994
Azintamid, 1457
Azitromisin, 220, 277, 1448
Azo (N=N) grubunun aminlere dönüşümü, 45
Azo boyaları, 117
Azot bilançosu, 1125
narkozu, 647
protoksid, 699, 707, 1386, 1397
retansiyonu, 1259
Azotlu hardal'lar (nitrogen mustard), 342, 343
Aztreonam, 214

-B-

B hücreleri, 366
kategorisi, 118
kompleksi vitaminleri, 1353
tipi ilaç reaksiyonları, 120, 121
B1 reseptörler, 970
B12 vitamini eksikliği, 1400
vitamini eksikliğine bağlı anemiler, 1386
vitamini metabolizması, 1400
-vitamini (kobalaminler), 1396
B7 ve CD4D molekülleri, 366
Bacak ülserleri, 247
Bacillus antracis, 170
Bacteroides fragilis, 222, 224, 231
türleri, 170
Bağımlaşık (interdependent) sistemler, 535
Bağımlılığa yol açan etkenler, 847
Bağımlılık, 747
tipleri, 856
Bağımlılıksız (non-adiktif) kullanılış, 847
Bağ-Kur, 9, 140
Bağlama-duyarlı yarılanma zamanı, 703
Bağlanma gücü, 85
Bakampisilin, 194
Baklofen, 674, 738, 947
Bakteremi, 329
Bakteri infeksiyonları, 157
ribozomları, 160
Bakterisid etki, 160
titresi, 173
Bakteriyel diyare, 1436
menenjit, 1138
Bakteriyostatik, 158
Balantidium coli, 290, 291
Balgamlı (prodüktif) öksürük, 614
Balık yağı (fish oil), 502, 1355
Balık yağı (Morina karaciğer yağı), 1355
Balizmus, 948
Balon anjiyoplastisi, 528
Balsalazin, 257, 372
Bambuterol, 625
Bankalanmış kan, 553
Barbeksalon, 923
Barbitürat tipi bağımlılık, 856
Bariyer yöntemleri, 1243
Baroreseptör duyarlığı, 395
mekanizma, 1311
refleks yayı, 1312
B-arrestin, 102
Barsak florası, 229, 237
helmintiyazisi, 302
hormonları, 958, 1176, 1283
kandidiyazisi, 261
krampı, 981
mikroflorası, 25
motilitesi, 107
Barsaklarda Cl- absorpsiyonu, 1425
Barsakta açılan kaplamalı tablet, 24, 876
Barsakta elektrolit ve su hareketlerinin boyutları, 1425
Barsakta iyon transport mekanizmaları, 1423
Barsaktan kalsiyum ve fosfat absorpsiyonu, 1172
Bartter sendromu, 580, 1339
Basamaklı doz, 72
tedavi, 624
Basınç diürezi, 1315
Basınç-hacim eğrisi, 580
kangalı, 461
Basınçlı aerosol inhalasyonu, 638
Basiliksimab, 372
Basit (toksik-olmayan) guvatr, 1157
önlenmesi, 1161
difüzyon, 14
kısmi tutarıklar, 918
Baskıdan kurtulmuş, 188
Baskılama, 1157
Baskılayıcı ("supresör") T lenfositleri, 871
(süpresif) tedavi, 295
kür, 295
Basorin, 1428
Baş biti, 308
dönmesi, 1293
Başarısızlık göstergesi, 1232
Başlangıç değeri, 73
Başlatma ("initiation") dönemi, 116
Bateman fonksiyonu, 66
Batrakotoksin (BTX), 712
Baygon, 987
Baypas greftleri, 491
Baypaslayan faktör fraksiyonu, 545
Bazal enerji tüketimi, 585
gangliyonlar, 657, 670
membran, 35
metabolizma (metabolizma hızı), 1153
salgılama, 1059
Bazik aluminyum karbonat, 1416
Bazofil lökositler, 1127
Bazofil lökositler, 1285
BCC aşısı, 279, 341, 357, 374
BCL-2 (antiapoptotik faktör), 338
BCR-ABL, 351
füzyon geni, 352
füzyon proteini, 352
BCRP, 57
Bebek, 92
Bebeklerde dehidratasyon belirtileri, 1440
oluşan hematolojik sendrom, 1367
Behçet hastalığı, 366
sendromu, 895
Beklametazon dipropinat, 1137
Beklentisel anksiyetenin kaybolması, 667
emezis, 339
Beklometazon dipropionat, 628, 1132
Beksaroten, 354
Bel ağrısı sendromu, 736
Bel çevresi, 503
Bel/kalça çevresi oranı, 914
Belirteç ("prob") ilaç, 124
Belirteç (marker), 131
Belladon alkaloidleri, 997
alkaloidlerinin sentetik analogları, 1001
tentürü, 1000
tozu, 1000
Bellek, 1265
fonksiyonları, 908
oluşturma, 119
Bemipârin, 513
Benserazid, 940
Benzalkonyum klorür, 328
Benzatin-penisilin G, 190
Benzbromaron, 896
Benzetonyum, 328
Benzfetamin, 907
Benzheksol (triheksifenidil), 864
Benzil alkol, 723
Benzil benzoat, 310
Benzilpenisilin (penisilin G), 183
Benzilpenisoyl-poli-L-lizin (PPL), 200
Benzo(a)piren, 46
Benzodiazepin antagonistleri, 754
bağımlılığı, 755
reseptörleri, 743
Benzodiazepin reseptörü - $GABA_A$ reseptörü-klorür kanalı kompleksi, 78, 743
Benzodiazepinler, 741, 748
biyotransformasyonu, 749
etki süreleri, 751
sınıflandırılması, 748
Benzoik asid, 266, 330
Benzokain, 723
Benzoksazol türevleri, 737
Benzol, 866
Benzonatat, 613
Benzopiren, 97
Benzoyl peroksid, 328
Benzoylekgonin, 860
Benztropin mezilat, 864, 946
Beraktant, 616
Besin alımının kontrolü, 911
öğeleri ile fiziksel etkileşme, 24
öğeleri ile Na+'un kotransportu, 1425
prezervatifleri, 1157
zehirlenmesi, 1290
Besinsel pirolizis (yanma) ürünleri, 117
Beslenme davranışı, 666
yetersizliği, 98
Beslensel (nütrisyonel) raşitizm, 1175
faktörlerin eksikliğine bağlı anemiler, 1383
Beta - Adrenerjik Reseptör Blokörleri, 477, 452, 475, 534, 759, 1160
Beta- feniletilamin, 1024
Beta hücreleri, 1081
rezervinin ölçülmesi, 1116
Beta ışınları, 357
Beta- ve alfa- adrenerjik reseptörlerin alt-tipleri, 970

Beta-2 reseptörler, 971
–agonistler, 625
Beta$_3$ reseptörler, 971
Beta$_4$ reseptörleri, 971
Beta–adrenerjik reseptör kinaz (beta–ARK), 102, 1075
Beta-adrenerjik reseptörler, 477
B_1, 477
B_2, 477
B_3, 477
B_4, 477
Beta–agonist bronkodilatörler, 624
Beta–adrenerjik reseptör blokörleri, 486
zehirlenmesi, 487, 1116
+ antianginal ilaçlarla kombinasyonu, 427, 429
Beta–CCE, 745, 748
Beta–glikozidaz (beta–glüküronidaz), 45
Betahistin hidroklorür, 1290, 1452
Beta–ışınları, 1161
Beta-karoten (pro-vitamin A), 646, 1354
Betaksolol, 485
Beta-Laktam Antibiyotikler, 182
Beta-laktamazlar, 183, 187, 206
Beta-laktamaz indüksiyonu, 188
inhibitörleri, 195
Betametazon, 1132
asetat, 1132
sodyum fosfat, 1132
valerat, 1132
Beta–mimetik ilaçlar, 1008, 1023
Betanaftol, 327
Betanekol, 982
Betanidin, 1041
Betazol, 1291
Bevasizumab, 338, 354
Beyazlatıcı ("bleaching"), 326
Beyin abseleri, 197
anksiyete sistemi, 745
beriberisi (Wernicke ensefalopatisi veya sendromu), 1373
iskemisi, 1137
natriüretik peptidi, 462
ödemi, 763, 1128, 1137, 1145
psödotümörü, 229, 1358
tümörleri, 332
zedelenmesi, 1095
Bezafibrat, 500
Bezold-Jarisch etkisi, 1304
Biapenem, 214
Bifazik haplar, 1232
Bifonazol, 264
Bifonksiyonel alkilleyici, 350
Bifosfonatlar, 1165, 1178, 1184
Bigemini, 443, 471
Biguanid türevi ilaçlar, 1100, 1102
Bikalutamid, 357, 1203
Bikarbonat–karbondioksid sistemi, *bkz.* karbonik asid-bikarbonat sistemi
Bileşik refleks aksiyon potansiyeli, 735
Bilginin kazanılması, 670
retansiyonu, 670
Bilgisayarlı pompalar, 1092
veritabanları, 120
Bilinçli sedasyon, 751
Bilirubin, 1325
Bilişsel (kognitif) global ve davranışsal işlevlerin durumu, 948
Biliverdin, 1325
Bimatoprost, 991, 1340
Bimodal dağılım, 123, 125
Bioalletrin, 309
Biotin, 1378
eksikliği sendromu, 1378
Biperiden (Akineton) , 864, 946
Bipolar bozukluklar, 801
depresyon, 823
hastalık, 798, 807, 818, 823
Bipolar I bozukluk, 802
Bipolar II bozukluk, 802
Bir aşamalı mutasyon, 163
Bireyler-arası değişme, 123
Birikme, 296
göstergesi, 70
Birinci derece kinetiği, 14, 60
faz enzimatik olaylar, 45
faz reaksiyonları, 42
liste, 147
sıra nöron aksonları, 955
ve ikinci kuşak klasik antihistaminikler, 1292
Birincil (primer) direnç, 335
amenore, 1216
hemostaz, 509
karnitin eksikliği, 1379
over yetersizliği, 1217
Parkinson hastalığı, 936
Bisakodil, 1430
Bisoprolol, 475, 483
Bit (Pediculus), 308
yumurtaları (sirkeleri), 309
Biti kaçırıcı ilaç, 309
Bitionol, 306
Bitkisel karsinojenler, 117
Bivaluridin, 516
Biyofaz, 33
Biyoflavonoidler, 539
Biyoinaktivasyon, 40, 1170
Biyokimyasal toksik tesirler, 114
Biyolojik değişkenlik, 100
yanıt, 85
yanıt modifiye ediciler (immünoterapötikler), 341, 357
yaş, 93
Biyoritmler, 96, 1060
Biyoteknoloji ürünü ilaçlar, 6
Biyotransformasyon, 110
Biyoyararlanım, 19, 96
Bizmut bileşikleri (antidiyareik), 1438
potasyum subnitrat, 1419
subsalisilat (Pepto–Bismol), 1438
subsitrat, 1419
Blastomikozis, 265
Bleomisin sülfat, 346
Blister ambalaj, 142
Bloke edici replasman rejimi, 1159
Boğmaca, 219
Boldin, 1457
Boldo bitkisi, 1457
Bombezin, 913, 1283
Bombezinerjik nöronlar, 1410
Bordetella pertussis, 170
Borik asid, 330
Bornaprin hidroklorür, 946
Borrelia burgdorferi, 171
recurrentis, 171
Bortezomib, 338, 354
BOS, 35
Bosentan, 1320
Boşaltma lavmanı, 1433
Botulinum A toksini–hemaglutinin kompleksi, 733
Botulinum toksinleri, 733, 740, 947, 961
Bozentan, 403
Bozuk balık kokusu sendromu, 127
Bozulmuş açlık glukozu, 1107
Bozulmuş glukoz toleransı, 1106
Böbrek hastalığı anemisi, 1384
Hastalığında Diyet Modifikasyonu (MDRD) Çalışma Grubu, 62
hastalıkları, 95, 1137
kan akımı, 1034
yetmezliği, 71, 240
yetmezliğinde doz ayarlanma, 61
zedelenmesi, 879
Böbreklerden itrah, 53
Böbreklerin konsantrasyon yeteneği, 1267
Böbrekte transportör çeşitleri, 55
Böcek sokmaları, 1295
Bölgesel blok, 720
Bradiaritmiler, 457
Bradikardi, 1005, 1035
Bradikinezi, 935
Bradikinin, 1316
Bradikininler grubu, 1316
Brentuksimab, 338
Bretilyum, 455
Brinzolamid, 568
Bromazepam, 753
Bromheksin klorür, 615
Bromokriptin mezilat, 780, 942, 1259, 1260
Bronkodilatör İlaçlar, 619
Bronkokonstriksiyon, 610
Bronkoprovokasyon testleri, 620
Bronkospazm, 982
Bronş düz kasları, 999
mukoza ödemi, 1014
Bronşiyal astma (astım), 619, 119, 1137, 1295
patojenezi, 620
Brucella türleri, 170
Brugada sendromu, 119
Brugia malayi, 302
Bruselloz, 227, 237, 243
BSEP, 57
Budesonid, 628, 1132, 1137
Buhar, 17
–fazı, 331
Bukkal (ağız–içi) uygulama, 18, 26
Buklizin, 1292
Bukolingomastikatuvar sendrom, 792
Bulantı ve kusma, 904, 1442
Bulbospinal yolak, 680
Bulbus (medulla oblongata), 955
Bumetanid, 572
Bupivakain (Marcaine), 720
Buprenorfin, 839, 845, 866

Bupropion, 812, 859, 911, 1049, 1047
Burkitt lenfoma, 313, 332
Burun damlası, 17
Buserelin asetat, 1252
Buspiron, 756, 1310
Busulfan (Myleran), 344
Butakarb, 995
Butamirat dihidrojen sitrat, 613
Butesin pikrat, 723
Butirilkolinesteraz, 961
Butirofenonlar, 786
Bünyesel (konstitüsyonel) büyüme geriliği, 1198
Büyük parça çıkarılması, 115
Büyüme, 1195
  faktörleri, 336, 337, 354, 621, 1070, 1165, 1318
  reseptörleri, 337
  hormonu (somatotropin), 357, 1170, 1181, 1254
  hormonu eksikliği, 1256
  hormonu reseptör antagonisti, 1256
  hormonu reseptörleri, 1152
  hormonu salıverici hormon (GHRH), 1254
  ve farklılaşma, 1357
Büyümenin baskılanması, 1140
  hızlanması, 1210
  inhibisyonu, 1129
  izlenmesi, 1129
BZ reseptör agonistleri, 748
  antagonistleri, 748
BZ reseptörleri, 743
BZ ters (inverse) agonistleri, 748
BZ1 reseptörleri, 745
BZ2 reseptörleri, 745

-C-

C avitaminozu, 1370
C kategorisi, 118
C peptidi, 1079
C1: tek karbonlu radikaller., 1398
C–24 asid delta–5 desatüraz, 273
Ca2+ bağlanma yeri, 713
Ca2+/ kalmodulin'e bağımlı protein kinazlar (Ca2+/CaM kinazlar), 1068
Ca2+–kalmodulin sistemi, 1068
Ca2+–kalmodüline bağımlı (CaM) protein kinaz II, 961
Cade oil, 327
Caduet, 391
Calabar baklası, 988
Campylobacter enteriti, 219
  fetus, 253
  jejuni enteriti, 252
  jejuni, 1436
CaN kinaz, 259, 960
Candida albicans, 261, 265
  infeksiyonları, 261
  septisemisi, 265
Capping olayı, 319
Captagon, 908
Cassava bitkisi, 1158
Catha edulis, 865
CB1 ve CB2 reseptörler, 912
CCK2 reseptörler, 1410
CCK-8, 913
CCK-A alt-tipi reseptörler, 913
CD28 ve CD154 türü moleküller, 366
CD4+ lenfosit sayısı, 317
CD4+ tipi T lenfositler, 316, 365
Cdc42, 1070
CDTA, 331
CERCA2a, 1323
Cerrahi ablasyon, 356
  girişim, kanserde, 358
  malzemenin dezenfeksiyonu, 329
  perikard drenajı, 1026
  şok, 1136
  tedavi (epilepside), 933
  tedavi (Parkinson hastalığında), 946
Cezalandırma (punishment), 743
Cezalandırmaya karşı aldırmazlık, 667
Chagas hastalığı, 290
Chastek felci, 1373
Chemoreceptor trigger zone (CTZ), 339, 785, 940, 1035
Cheyne–Stokes soluması, 603, 833
Chlamydia trachomatis, 219, 250
Christmas hastalığı, 1197
Churg-Strauss sendromu, 633
Cıva bileşikleri, 324, 329
Ciddi stafilokok infeksiyonları, 244
  ters ilaç reaksiyonları, 121
Cilt hastalıkları, 1135
  içine injeksiyon, 17
  layşmanyazisi, 290
  mastositozu (urticaria pigmentosa), 1290
  testleri, 200
  yaşlanması, 1360
Ciltaltı abseleri, 247
Ciltatına injeksiyon, 28
Ciltte atrofi, 1140
  kalınlaşma, 346
  kızarma ("flushing"), 999
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, 198
Cis–etkiyen (cis–acting) eleman, 1072, 1073
Cis-trans (geometrik) izomerleri, 1354
C-Kit reseptörü, 1285
C-KİT, 351, 352
Cl- salgılanması, 1424
Cl^-, HCO_3^- antiportu, 561
Cl^-/HCO_3 değiştokuşçusu, 565
Clark formülü, 93
Claviceps purpurea, 1034
Clitocybe, 984
Clo-benpropit, 1286
Clostridium difficile, 171, 223, 244
  tetani, 244, 246
C-MET, 351
CNG (cyclic nucleotide gated) kanalları, 1321
Cockcroft formülü, 61
Cod liver oil, 1174
Combivir, 270, 317
Conocybe, 984
Coombs sınıflandırması, 119
Coombs testinin pozitifleşmesi, 942
Copelendia, 984
Cori siklusu, 1088
Corpus kavernosum, 978
  luteum, 1210
Cortinarius grubu mantarlar, 985
Corynanthe yohimbe ağacı, 1039
Corynebacterium diphteriae, 171
  diphteroides, 244
  parvum (CP) adjuvantları, 374
  aşısı, 357
  türleri, 244
  minutissimum, 265
Countercurrent multiplier" mekanizması, 1264
COX–2 enzimi, 1311
  inhibitörleri, 890
  görece seçici inhibitörleri, 891
  özgül inhibitörleri, 890, 1412
Coxiella burnettii, 171, 225
CPD-adenin mikstürü, 556
Crack, 861
CREB (cAMP responsive element binder), 621, 624, 628, 806, 1067
CRE–BP1 (CRE–binding protein 1), 1067
Creutzfeldt–Jacob sendromu, 1254
CRF, 806, 1261
CRF-1 reseptörleri, 805
Crigler-Najjar sendromu, 98
Crohn hastalığı, 366, 371, 1438, 1145
C_{ss}, 71
C-tipi ilaç reaksiyonları, 121
Cushing hastalığı, 1134
  sendromu, 1139, 1143, 1218
  –benzeri belirtiler, 369
CYP1A1, 49, 98
CYP1A2, 46, 49, 906, 922
  polimorfizmi, 126
CYP2A6 polimorfizmi, 126
CYP2C, 43
CYP2C17 aleli, 126
CYP2C19 polimorfizmi, 125
CYP2C19, 46, 111, 300, 525, 1414
CYP2C8 polimorfizmi, 126
CYP2C9 polimorfizmi, 126
CYP2C9, 43, 46, 49, 275, 922
CYP2C19, 43, 49
CYP2D6, 43, 46, 49, 98, 808
  polimorfizmi, 125, 808
CYP2E1, 49, 51, 771
CYP3A4, 43, 46, 49, 51, 98, 107, 108, 275, 367, 368, 434, 498, 922, 1104, 1034
  polimorfizmi, 126
CYP17, 43
CYP19, 43
Cytomegalovirus, 171

-Ç-

Çabuk başlayan mantar zehirlenmeleri, 984
Çalışma belleği, 862
Çalma fenomeni, 412
Çam katranı, 327
Çamaşır suları, 326
Çapraz duyarlılaşma, 854
  ekstansör refleksi, 735
  kendine-verme testi, 867
  –bağımlılık, 742, 855
  –reaksiyonlar, 1074
  –rezistans, 234, 342
  –tolerans, 742, 854
Çekilme sendromu ("withdrawal"), 851
Çekirdek eğitim programı, 152

Çeşitli kalp blokları, 443
Çeviri (translasyon), 1063
Çeviri-sonrası modifikasyon, 1063
Çevreden alınmış infeksiyonlar, 176
Çevresel faktörler, 97, 117, 123
toksikoloji, 114
Çıkıcı (asandan) retiküler aktive edici sistem, 746
Çift yumurta ikizleri, 123
Çiğneme tableti, 17
Çinko iyonu, 676
oksid macunu, 330
pomadı, 330
parmağı, 1072
sülfat, 330
tuzları, 330
undesilenat, 266
Çinkonizm, 298, 449
Çizgili kas, 1014
glikojeni, 1088
spastisitesi, 736
tipi nikotinik reseptörler (N_M), 962
Çizgili kaslarda erime, 1129
Çizgili kasların gevşemesi, 690, 1154
Çocuk, 92
Çocuklarda büyüme, 1125
doz hesaplanması, 93
Çocukların febril tutarıkları, 922
Çocukluk sarkomları, 332
Çoğalma fraksiyonu, 333
Çoğul-güçlü (pluripotent) hematopoietik kök hücreleri, 1404
Çok düşük dansiteli lipoproteinler (ÇDDL), 493, 1089
Çok hızlı metabolizör, 124, 125
Çok-düşük-doz heparin uygulaması, 515
Çoklu (multipl) organ disfonksiyonu, 1025
ilaç direnci ile ilişkili protein tip 2 (MRP-2), 53
ovülasyon, 1227
seriye etkili HBF, 1404
tirozin kinaz inhibitörü, 352
-ilaç direnci (multiple drug resistance, MDR) proteinleri, 335
-hedeflere yönelik ("multi-targeted") protein tirozin kinaz inhibitörü, 352
gösteren falciparum ve vivax sıtması,301
-rezistans, 164, 272
M.tuberculosis, 279
stafilokokların yaptığı infeksiyonlar, 243
tüberkülozun tedavisi, 279
Çökme, 146
Çözünür (solübl) insülin, 1091

-D-

D kategorisi, 118
D vitamini bağlayan protein, 1064
eksikliği, 922, 1173
preparatları, 1174
ve aktif türevleri/metabolitleri, 1169
zehirlenmesi, 1176
D Vitamini, 1165
reseptörü, 1171
D vitamini-bağlayan protein, 1170
D vitaminine bağımlı raşitizmin tip II şekli, 1076
dirençli hipokalsemi, 1175
D vitamininin anabolik etkisi, 1172
Dabigatran eteksilat, 517
Dağ hastalığı, 1137
Dağılım, 109
hacmi, 90
hızı, 34
kinetiği, 38
Dağılma dönemi (alfa dönemi), 61
Dakarbazin, 354
Dakin solüsyonu, 326
Daklizumab, 372
Daktinomisin (aktinomisin D), 346
D-ALA sentetaz, 133
Dalteparin, 513
Damar spazmı, 667
endotel hücreleri, 1327
grefti yerleştirme operasyonu (baypas), 534
Damla, 17, 144
Damping sendromu, 1307
Danazol, 1195, 1197
Dantrolen, 739
Dantron, 1430, 1432
Dapson, 277
Daptomisin, 245
Dar Spektrumlu Antianaerobik İlaçlar, 242
Dar Spektrumlu Antistafilokokal İlaçlar, 242
Dar-açılı glokom, 942, 983, 998, 1004, 1029
Darbe şeklinde (pulsatil) salgılanma, 1060
Darbepoetin alfa, 1405
Darrow solüsyonu, 594
Darunavir, 317
Dasatinib, 338, 353
Datura stramonium yaprağı, 864
Daunorubisin, 346, 361
Davranış tedavisi, 915
Davranışsal inhibisyon sistemi, 743
sürdürülmesi, 667
terapi, 948
tolerans, 853
Dayanıksızlık, 119
reaksiyonları, *bkz.* Aşırı-duyarlılık reaksiyonları
DBİ (diazepam bağlanması inhibitörü), 745
reseptörleri, 495, 501
DDL, *bkz.* Düşük dansiteli lipoproteinler
DDL-k/YDL-k oranı, 494
DDT, 97
De novo sentez, 48
Deaferentasyon ağrısı, 826
Deagregasyon, 20
Debrizokin, 125, 1041
Debulking, 334
Defekasyon, 1418
Deferipron, 1394
Deferoksamin (desferrioksamin), 1394
Defibrilasyon, 457
Defibrinasyon, 531
Defosforilasyon suretiyle aktive edilen enzimler, 1085
Degranülasyon, 1285
Değiştokuşlu [exchange] geçiş, 138
Dehalojenasyon, 45
Dehidratasyon, 571, 586, 590
Dehidratasyonlu hiponatremi, 588
Dehidroaskorbik asid, 1369
Dehidroepiandrosteron (DHEA), 1119, 1191
7-dehidrokolesterol, 1169
3-dehidroretinol, 1354
Deiyodinasyon, 1151
Dekametonyum bromür, 733
Dekanoat, 787
Dekompresyon hastalığı, 647, 648
Dekonjestanlar, 1021
lokal, 1021
sistemik, 1022
Dekontaminasyon, 136
Deksametazon, 417, 985, 1131, 1135
baskılama testi, 1139
sodyum fosfat, 1131
Deksbromfeniramin, 1292
Deksfenfluramin, 907
Deksketoprofen, 886
Deksklorfeniramin, 1292
Dekslansoprazol, 1414
Deksmedetomidin, 708
Dekspantenol, 1378
Dekstran 70, 552
Dekstran 40, 552
Dekstroamfetamin, 907
Dekstrometorfan hidrobromür, 125, 611
Dekstropropoksifen, 839
Dekstroz solüsyonu, 591
Dekubitus ülser, 247
Deliryum, 984
tremens, 780
Delta (OP1) reseptörler, 829
Delta dalgalı uyku, 768
Deltametrin, 309
Delüzyon, 794
Demans, 948
belirtileri, 1377
Lewy cisimcikli, 949
Demekaryum bromür, 991
Demeklosiklin, 229, 1268
Demeton-merkaptofos, 994
Demir (antianemik), 1383
içeren hücrelerin dökülmesi, 1391
absorpsiyonu, 1385
eksikliği anemileri, 1389
eksikliğine bağlı anemiler, 1385, 1389
preparatları, 1391
rezervi, 1390
sülfat heptahidrat, 1392
-dekstran kompleksi (Ferrum Haussman), 1392
Demire-bağlanmamış ferritin (apoferritin), 1390
Demirin Farmakolojik Yönü, 1387
Demirin vücuttaki yazgısı (demir döngüsü), 1388, 1390
Demir-sorbitol kompleksi (Jectofer), 1392
Demir-transferrin kompleksi, 1389
Demiyelinizasyon, 372, 1397
Demulsent ilaçlar, 613
Denervasyon supersensitivitesi (aşırı duyarlığı), 680, 1031
Deneysel ağrı, 828
depresyon modelleri, 802
kalp-akciğer preparatları, 467
toksikoloji, 114
Denge sabiti K, 84, 87

Dengeli anestezi, 707, 842
beslenme, 1347
solüsyonlar, 590
Denosumab, 1182
Dental işlemler, 199
Deoksiguanozin trifosfat (dGTP), 313
Depo demir, 1391
medroksiprojesteron asetat (MPA) solüsyonu, 1233
preparatlar, 798
vezikülleri, 959
sulfonamidler, 256
Depolanmış demir, 1387
Depolarizasyonlu blok yapan ilaçlar, 730
Depolarizasyonsuz blok, 727
yapan ilaçlar, 728
Depresif bozukluklar, 801
Depresif-manik hastalık, 807, 823
Depresyon-patojeneziyle ilgili varsayımlar, 802
Derin ven trombozu, 120
Dermatitler, 1145
Dermatofit mantarlar, 259
Dermatofitozlar, 259, 262, 265
Dermatopati, 1155
Desensitizasyon (duyarsızlama), 100, 200, 356, 364, 727, 988, 1251, 1252
Deserebrasyon rijiditesi, 735
Desfluran, 701
Desipramin, 811
Desmetildiazepam, 749, 751
Desmopresin (DNAVP), 546, 1263
Desmopresin asetat (DDAVP), 1266
Destekleyici önlem, 335
tedavi, 135
Desülfürasyon, 45
Deterjanlar, 328
anyonik, 328
katyonik, 328
noniyonik, 328
Detoksifikasyon, 839, 844
buprenorfin ile, 839
metadon ile, 839
naltrekson ile, 841
Detoksikasyon, 40
Detrusor sfinkter dissinerjisi, 990, 1005
Detrusor kası, 982
Dev metamyelositler, 1386
Devazepid, 913
Dezaminooksitosin, 1275
Dezenfeksiyon, 308
Dezenfektan, 157
Dezojestrel, 1222, 1224
Dezoksikolik asid, 1455
Dezoksikortikosteron, 1143
Dezoksitimidin monofosfat (timidilat), 1398
Dezoksiuridin monofosfat (uridilat), 1398
DHEA, 1120, 1122
sülfat (DHEAS), 1119
DHET, 1343
DHF redüktaz, 256
Dış duvar, 159
porini, 251
Dış salgı bezleri, 58
Dışa yönelik katyon akımları (kalp potasyum akımları), 439
Dışa-atım (efflux), 25, 35
pompaları, 53
sistemleri, 251
Dışa–yönelik doğrultucu potasyum akımları ($İ_K$'ler), 439
Dışa–yönelik plato potasyum akımı (İKp), 440
Dışsal kinazlar, 82
Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), 1111
Diabetes insipidus, 581, 1101
tedavisi, 1266
Diabetes mellitus, 1101, 1339
tipleri, 1107
Diabetik ayak infeksiyonları, 198
Dialilsulfid, 51
Diamin oksidaz (DAO), 46, 1286
Diasetomenaflon, 1361, 1363
Diasil gliresol, 1068
Diasilgliserol (DAG), 78, 1313, 1410
Diazepam, 708, 737, 750, 753, 926
Diazoksid, 402, 1117
Didanozin, 317
Didrojesteron, 1224
Dietanolamin fusidat, 245
Dietilkarbamazin sitrat, 305
Dietilpropion, 907
Dietilstilbestrol, 1219
Dietiltoluamidin, 295
Difenadion, 520
Difenhidramin hidroklorür, 611, 613, 764, 946, 1292
Difenoksilat, 838, 1437
Diferansiyel blok, 710
Diflukortolon valerat, 1132
Diflunisal, 881
Difosfogliserat (DPG), 642
Difteri, 219
portörlüğü, 219
Difüz toksik guvatr (Graves–Basedow hastalığı), 1155, 1160
Digoksin, 433, 472
Diğer Antifungal İlaçlar, 259
Dihidroartemisinin, 301
+ piperakin kombinasyonu, 301
Dihidroergotamin (DHE) mezilat, 521
tartrat, 1036
Dihidroergotoksin, 1034
Dihidrofolat (DHF), 256, 347
Dihidrofolat redüktaz (DHFR), 256, 347, 1401
Dihidrofolat sentetaz, 256
Dihidrofolatpoliglutamatlar, 347
Dihidrokodein bitartrat, 613
Dihidroksialuminyum aminoasetat, 1416
sodyum karbonat, 1416
Dihidroksieikozatrienoik asid, 1343
Dihidropiridin (DHP) türevi ilaçlar, 391, 413, 432, 433, 434
Dihidropirimidin dehidrojenaz polimorfizmi, 126
Dihidropteroat sentetaz, 256
Dihidrotaşisterol, 1175
Dihidrotestosteron (DHT), 1191
Dihomo–gama–linolenik asid, 1329
Diiyodohidroksikin, 291
Diizopramin, 1457
Dijestanlar, 1455
Dijital–dışı inotropik İlaçlar, 474
Dikkat bozukluğu, 667
Dikkat eksikliği/hiperaktivite hastalığı, 909
Diklofenak sodyum, 886
Diklofenamid, 567
Diklorvos, 307
Dikumarol, 1362
Diloksanid furoat, 288
Diltiazem, 391, 394, 433, 435, 534
Dilüsyon segmenti, 563
Dilüsyonel hiponatremi, 924, 1268
Dimenhidrinat, 1292
Dimer, 82
5,6–dimetilbenzimidazol, 1396
Dimetilfenilpiperazinyum, 1049
Dimetilksantin, 904
Dimetinden, 1292
Dinlentisel madde kullanıcılar, 847
Dinoprost, 1279
Dinoproston (prostaglandin E2), 1279, 1340
Dioksitin fosfat, 413
Dioksokarb, 995
Dionin, 612
Dipalmitoylfosfatidilkolin (DPFK), 616
Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, 1105
Dipeptidil sentetaz, 160
Diphyllobotrium latum, 302
Dipiridamol, 526
Dipiron, *bkz.* Metamizol sodyum
Dipivefrin, 1017, 1029
Diploid durum, 115
Dipsojenik etki, 1314
Direkt etkili periferik vazodilatörler, 412
faktör Xa inhibitörleri, 516
gözetim altında tedavi, 272
yolak, 937
Direnç (rezistans), 162, 165
gelişmesinin önlenmesi, 165
gözetim ağları, 172
plazmidleri, 163
prevalansı, 165
Dirençli (refrakter) depresyon, 823
Diritromisin, 221
Disfonksiyonel uterus kanamaları, 1218, 1225
Disiklomin hkl, 1001
Disintegrasyon, 20, 24
Disk, 17
Diskineziler, 939, 941
Diskoid lupus eritematozus, 292
Diskriminatif stimulus (ayırdettirici stimulus), 867
Diskromatopsi, 275
Dislipidemi, 490, 502
Dismenore, 1217, 1225, 1339
tedavisi, 1025
Disodyum EDTA, 1184
etidronat, 1180
hidrojen fosfat ve potasyum fosfat karışımı, 1184
hidrojen sitrat, 605
pamidronat, 1180
Disosiyatif anestezi, 705
durum, 705
Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), 538, 541

Dissolüsyon, 20
hızı, 20, 24
Distal protein kinazlar, 1070
Distal tübüller, 559, 563
Distigmin, 986, 989
Distimik bozukluğu, 823
Distoniler, 946
Disulfiram, 46
-benzeri reaksiyon, 248, 984
Disulfoton, 994
Diş hipoplazisi, 229
Dişiye-özgü sekonder seks karakteristikleri, 1208
Dişlerde plak (bakteri filmi), 329
Diurnal ritm, 667
Diüretik İlaçlar, 559
etki yerleri, 566
freni, 565
ilaç etkileşmeleri, 582
karşılaştırılması, 582
klinik farmakolojisi, 577
Diyabet koması, 1095
tedavisinin ana öğeleri, 1108
Diyabetik ayak infeksiyonu, 253
impotens, 978
ketoasidoz, 1095, 1113
tedavisi, 1113
nefropati, 1106
nöropati, 924, 1106, 1115
retinopati, 1106
Diyabetin klinik belirtileri, 1108
kronik komplikasyonları, 1111, 1115
Diyabetli gebeler, 1074
Diyabetojenik etki, 1255
Diyabette acil durumların tedavisi, 1112
tedavi ilkeleri, 1108
Diyafragma veya servikal kep, 1243
Diyalizabl transfer faktörü, 364, 375
Diyare, 842, 1154
oluşturan etkenler, 1436
Diyarenin özgül tedavisi, 1438
Diyastolik disfonksiyon, 418, 463
kalp yetmezliği, 463
perfüzyon basıncı (DPB), 421
Diyastol-sonu ventrikül-içi basıncı, 421
Diyet, 97
dengesi, 1349
modifikasyonu, 406
uygulaması (diyabette), 1109
Diyette referans alım (DRA/DRI), 1350
Dizanteri, 286
Dizopiramid, 450
Dizosilpin, 920
D-lizerjik asid dietilamid, 1309
DNA jiraz, 250
DNA rekombinasyonu teknolojisi, 6, 358, 320, 1166, 1091
DNA virusları, 312
sentezi veya replikasyon dönemi, 336
DNA'ya bağlanan bölge, 1072
Dobutamin, 474, 1019, 1027
Dodekaetilenglikol monolorat, 1243
Dofetilid, 455
Doğal akciğer surfaktanı, 616
antikoagülan mekanizmalar, 511
kortikosteroidler, 1124
ligand, 745
öldürücü lenfositler, 367
penisilinler, 184
surfaktan, 616
Doğru akımla elektriksel konversiyon kontraşok, 457
Doğru reçete yazma becerileri, 152
Doğrudan (direkt) gözetimli tedavi (DGT/DOT), 277
Doğrultma (rektifikasyon) yapan potasyum akımları, 439
Doğu çıbanı, 290
Doğum eylemi, 1274, 1276, 1333
başlaması, 1274
indüklenmesi, 1276
Doğum kontrolu, 1231
Doğuma bağlı / "hap"a bağlı ölüm kestirimleri, 1238
Doğuştan tolerans, 853
Dokozaheksaenoik asid (22:6n-6) , 502, 1329
Doksapram, 906
Doksazosin mezilat, 398
Doksepin, 812
Doksilamin, 764, 1292
Doksisiklin, 225, 277, 228, 296, 299, 300, 1360
Doksorubisin, 345, 361
Doku faktörü, 510, 539
hipoksisi, 1404
kalikreinleri, 1317
osmolaritesi, 117
paylaşım (partisyon) katsayısı, 174
plazminojen aktivatörleri, 531, 1265
renin-anjiotensin sistemi, 1311
şizontosidleri, 294
Dokuda depolanma, 36
Dokunun korunması, 1339
Dokuya-özgül mast hücreleri, 1285
Dokuzat kalsiyum, 1427
potasyum, 1427
sodyum, 1427
Dolasetron, 1310
Dolaşan trombosit yıkımı, 537
Dolaşım şoku, 1128
Dominant D vitaminine-dirençli raşitizm (hipofosfatemik raşitizm), 1173
Domperidon, 339, 940, 944, 1039, 1449
Domuz gribi ("swine flu"), 318
insülini, 1091
Donakalım (akinezi), 935
Dondurarak-çöktürülmüş plazma, 544
Dondurulmuş eritrosit süspansiyonu, 555
Donezepil, 670, 949, 989
Dopa dekarboksilaz, 938
inhibitörü, 939
DOPA'ya yanıt veren distoni, 947
Dopamin (ilaç), 1018
Dopamin, 474, 656, 1027
beta-hidroksilaz, 965
geri-alımı, 813
reseptör agonistleri, 942
transportörü (DAT), 656, 860
turnoveri, 936
varsayımı, 796
Dopamine aşırı duyarlık, 796
Dopaminerjik etkinliği artıran ilaçlar, 936
reseptörler, 656
D1, 656
D2, 656
D3, 657
D4, 657
D5, 657
reseptör agonistleri, 947
Dopeksamin, 474
Doping, 908
ilacı, 1195, 1201
Doripenem, 214
Dormant, 272
Dorsal demet, 661
Dorsal raphe, 806
çekirdekleri, 805
Dorsal ve ventral tegmental yolaklar, 669
Doruk (maksimum) konsantrasyon, 67
süresi, 67
Doruksuz (piksiz) insülin analogları, 1109
Dorzolamid, 568
Dosetaksel, 351
DOTS, *bkz.* Direkt gözetim altında tedavi
Doygunluk, 33
eğrisi, 641
sınırı, 62
Doyma (satiation), 912
merkezi, 908, 912
noktası, 64
Doymuş potasyum iyodür solüsyonu, 1160
yağ asidi ve kolesterol alımı, 407
Doz dampingi, 24
bağımlı kinetik, 62
intervali, 69
kısıtlayıcı yan tesir, 334
şiddetlendirilmesi, 374
yamuklaması ("tapering"), 752
Dozdan bağımsız kinetik, 62, 173
Doz-etki ilişkisi, 72
Doz-konsantrasyon ilişkisi, 65
Doz-Konsantrasyon-Etki İlişkisi, 65
Dozlam ağırlığı, 235
Dozlam ayarlama yöntemleri, 241
Doz-öncesi konsantrasyon, 69
Doz-sonu akinezisi, 941
Doz-toksik yanıt eğrisi, 334
Döllenme, 1210
Döneme özgü-olmayan ilaçlar, 333, 338
Döneme-özgü ilaçlar, 333, 338, 347
Dörtlü antibakteriyel tedavi, 1419
Dörtlü kombinasyon, 318
Dörtlük dizi (train of four), 726, 731
D-pantotenik asid, 1378
DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) enzimi, 1104
DRA, *bkz.* Diyette referans alım
Dracunculus medinensis, 302
Draje, 17
Dronabinol (antiemetik), 339, 1202, 1451
Dronedaron, 454
Drospirenon, 1223
DSÖ /UNICEF ORT formülü, 1440
DSÖ Kanser Ağrısı Tedavi Şeması, 843
D-Tübokürarin klorür, 728
Du Bois ve Du Bois formülü, 91
Dual innervasyon, 974
Ductus arteriosus, 1339
kapanması, 1340

Duloksetin, 815, 1005
Duodenum ülseri, 1298, 1414
Durmuş pubertenin tedavisi, 1252
Duruma-özgü tolerans, 853
Dutasterid, 1203
Duyarlık artması (sensitizasyon), 861
Duyarlık testleri, 165
Duyarlılaşma (sensitizasyon), 854
Duyarsızlama (desensitizasyon), 364, 805, 1075
Duygudurum Bozuklukları, 801
Duygudurum bozukluklarının türleri, 801
Duygudurum dengeleyici ilaçlar, 816
Duygudurumsal aldırmazlık, 782
Duygudurumu dengeleyici ilaçlar, 801
Duygudurumun dengeli sürdürülmesi, 670
Duygusal artma (sensory enhancement), 667
Duyusal sinir uçlarının nosiseptörlerin, 870
Düşük basınç baroreseptörler, 1262
Düşük dansiteli lipoprotein (DDL, beta-lipoprotein), 493
Düşük doz varfarin tedavisi, 519
Düşük molekül ağırlıklı heparin türleri (DMAH), 513
Düşük sodyum diyeti, 406, 592
Düşük tehdidi, 1226
Düşük tuz sendromu, 1262
Düşük voltajla aktive edilen kanallar, 426, 427, 428, 429, 431
Düşük-kapasiteli mesane olguları, 1005
Düşünme bozukluğu, 794
Düzenleyici etkiler, 1173
Düzensiz re-entry, 444
Düzensizlik
sendromu, 795

-E-

E vitamini, 646, 1364
rasyonu, 1366
tasarruf ettirici etki, 1365
total lipid oranı, 1365
E. histolytica, 289
E.coli, 169, 283
E2F transkripsiyon faktörü, 337
EAA (eğri altında kalan alan), 26, 37
EC50 (yüzde elli etkin konsantrasyon), 691
Echinococcus granulosus, 302
Ecstasy (MDMA), 909
Eczacılık eğitimi, 151
Edrofonyum klorür (Tensilon), 986, 989
EEG, 692, 762
tablosu, 1000
EEG'ye yansıması, 917
Efavirenz, 318
Efedrin, 1020, 1028
Efektör hücreler, 953
Efektör makromolekülleri, 957, 958
Efervesan (köpüren) tablet, 17
Efferent yolak, 937
Efikasite, 87
Efluks trasportörlerinin farmakogenetiği, 128
Eflüks protein (P-glikoprotein), 164
Eforla oluşan angina, 420
EGb761, 416
EGTA, 331
Eğilimin artması, 1111
Eğiticilerin eğitimi, 152
Eğitimin etkililiği, 152
kalitesi, 152
Eğri altındaki alan, 60
alanın yüzölçümü, 67
Eikozanoid reseptör blokörleri, 1343
Eikozanoid reseptörleri, 1336
DP'ler, 1336
EP'ler, 1336
FP'ler, 1336
Eikozanoid sentez inhibitörleri, 1342
Eikozanoidler, 1327
Eikozapentaenoik asid (20:5n-3) (EPA) , 502, 1329
Eikozapolienoik asidler, 1329
8, 11, 14-eikozatrienoik asid, 1329
Ejakülasyon, 979, 1034
güçlüğü, 1053
yetmezliği, 1198
Ekefalinerjik ara-nöronlar, 827
EKG, 445
bozuklukları, 595
üzerine etkileri, 471
QT intervali, 439
QTc uzaması, 794
Ekgonin-metil, 860
Ekinokandin, 262
Ekivalan (1000 mEq), 590
Eklenti (i.v. aditif), 146
Ekonazol, 264
Ekotiofat, 987, 991
Ekrin ter bezleri, 998
Eksemestan, 356
Eksenatid, 1105
Eksfoliyatif dermatit, 1136
Eksiklik anemilerinde tedavi ilkeleri, 1386
Eksitabl hücrelerdeki Ca2+ dengesi, 425, 428, 429
Eksitasyon ile salıverilme arasındaki kenet, 960
Eksitasyon, 984
Eksitasyon-depolarizasyon keneti, 390
Eksitasyon-kontraksiyon keneti, 390, 430, 725
Eksitasyon-salıverilme keneti, 725
Eksitatör amino asid (EAA) reseptörleri, 676, 775
Eksitatör amino asidlerle (EAA'larla) etkileşme, 920
Eksitotoksinler, 677
Eksitotoksisite, 677
Eksizyonla onarım, 115
Eksonlar, 79
Ekspektoranlar, 609, 613
Ekstrafüzal lifler, 739
Ekstrakardiyak şok, 1026
Ekstrakorporeal dolaşım, 1340
Ekstrakorporeal sirkülasyon, 523
Ekstraksiyon oranı, 51, 96
Ekstranöronal uptake (uptake2), 968
Ekstrapiramidal
bozukluk, 785
sistem, 670
yan tesirler, 791
Ekstraselüler sıvı, 32
Ekstraselüler sinyalle-düzenlenen kinaz-yolağı (ERK), 1069
Ekstre, 1430
Ekstrinsik (dışsal) kinazlarla ilişkili reseptörler, 82
Ekstrinsik faktör, 1386
Ekstrinsik sinirler, 958
Ekstron, 1063
Ektoparazitlere Karşı İlaçlar, 308
Ektopik doku, 1064
kalsifikasyon, 1178
Ekzersiz program, 407, 915
Ekzersize toleransın azalması, 486
Ekzojen yolak, 496
Ekzositoz olayının moleküler temeli, 960
ELAM-1, 873
Elastin, 623
Elektriksel akımla stimülasyonu, 946
alternans, 445
beyin aktivitesinin EKG'ye yansıması, 445
konversiyon, 457
yöntem, 458
Elektrofilik (elektron çeken) merkezler, 48
reaktif metabolitler, 114
Elektrojenik Na+/Ca2+ değiş-tokuşu, 430
Elektrojenik sodyum pompası, 559
Elektrokardiyogramın dalgaları, 446
Elektrokimyasal gradient, 83
Elektrokonvülsiyon tedavisi (EKT), 804, 821
Elektrokortikogram, 692
Elektronik reçete, 149
Eletriptan, 1308
Eliksir, 17
Eliminasyon, 38, 137
dönemi (beta dönemi), 61
hızı, 60, 66
sabiti, 55
ilgili ana olaylar, 59
kinetiği, 59
organlarının hastalıkları, 95
organlarının yetmezliği, 179
yarılanma ömrü, 24, 55, 60, 69
Eliminasyon Kinetiği, 53, 59
Ellerin temizlenmesi ("scrub"), 324
Emaks (maksimum etki), 73
Embolizm, 411
Embriyotoksik etki, 339
Embryoletalite, 117
Emekli Sandığı, 9, 140
Emetik İlaçlar, 1442, 1444
Emetojenler (kanser ilacı), 339
az, 339
güçlü, 339
orta dereceli, 339
Emezis, 339, 1442
akut, 339
beklentisel, 339
gecikmiş, 339
Emigrasyon, 873
Emilimin engellenmesi, 136
Eminentia media, 1245
Emisyon, 979
Emodin'ler, 1431
Emtrisitabin, 318
Emülsiyon, 17
Emziren kadınlarda kontrindike ilaçlar, 59
Enalapril, 465
Enantiyomer, 84

Endemik tifus, 171
Endobiyotik, 114
Endobiyotiklerin metabolizması, 41
Endojen histaminin fizyolojik rolü, 1289
Endojen kreatinin klirensi, 55
  nitrovazodilatör, 423
  opioid peptidler, 680, 829
  patojenik İgG, 322
  pirojen, 871
  tiol bileşikleri, 423
Endokanabinoidler, 686
Endokannabinoid sistem, 912
Endokardiyal rezeksiyon, 458
Endokinin A_n, 1316
  B_n, 1316
Endokrin bozukluklar, 1077
  fonksiyon, 1057
  fonksiyonun düzenlenmesi, 666
  hastalıklarda tanı aracı, 1139
Endokrin Sistem Farmakolojisi, 1057
Endoksifen, 98
Endolenfatik hidrops, 581
Endometriyoz, 1225
  tedavisi, 1197
Endometriyum
  hiperplazisi, 1218
  kanseri riski, 915
  kanseri, 1215, 1226
  mitotik etkinlik, 1221
Endoperoksid analogları, 1335
Endoperoksid izomeraz ve redüktaz enzimleri, 1342
Endoplazmik Ca^{2+} pompası, 430
Endoplazmik retikulum, 48, 78, 430, 1063, 1064
Endorfinler, 680
Endoskopik inceleme, 1005
Endotel hücreleri, 35
Endotel işlev bozukluğu (disfonksiyonu), 400, 1324
Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF), 1326
Endotelin (ET)
  dönüştürücü enzim (EDE), 1319
  reseptörleri, 1319
  sentezi, 1319
Endotelinler, 1319
Endotelyal lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1), 1126
Endotoksemi, 550
Endotoksik şok, 685, 1128, 1320
Endotoksin (LPS), 1126
Enfluran, 701
Enfuvirtid, 318
Enginar bitkisi, 1457
Enkainid, 452
Enkefalin pentapeptidler, 827
Enkefalinler, 955
Enoksaparin, 513
Enoksasin, 252
Enoksimon, 474
eNOS (NOS-3), 1322
Enprostil, 1340
Ensefalopati (diyaliz demensiası), 1418
Entakapon, 945
Entamoeba histolytica, 227, 286, 1438
Entekavir, 321
Enteral uygulama, 18
Enterik kaplı granül kapsülü, 1414
  kaynaklı bakteriler (Enterobacteriaceae), 169
  sinir sistemi, 958, 1443
Enterobacter, 170
Enterobacteriaceae türleri, 250, 256
Enterobius (Oxyuris) vermicularis, 302
Enteroglukagon, 1115, 1283
Enterohepatik dolanım, 56, 985, 1401
Enterohepatik siklus, *bkz.* Enterohepatik dolanım
Enteroinvazif E. coli, 1436
Enterokokuslar (grup D), 69, 223, 169, 253
Enterokolit, 247
Enterokromafin hücreler, 1303, 1307, 1447
  -benzeri hücreler, 1285, 1410
Enteropatojen viruslar, 1438
Enteropatojenik E. coli, 1436
Enterosit, 1424
Enurezis noktuma, 1005, 1025
Enzim aktivasyonu, 51
  indüksiyonu, 111
  inhibisyonu, 110
  reaktivatörleri, 993
Enzimatik modifikasyon, 164
  olay sınıflaması, 45
  -olmayan biyotransformasyon, 42
Enzimin inhibarı, 313
Enzimlerin genetik polimorfizmi, 124
Eotaksin 1, 2. ve 3., 621
Eozin, 330
Eozinofil lökositler, 622
Eozinofili, 1128
Eozinopeni, 1014
EPA içeren diyetle beslenme, 1337
Epidemik tifus, 171
Epidermal büyüme faktörü (EBF/EGF), 98, 336
  reseptörü, 351
Epidermal büyüme faktörü-2 (HER2), 354
Epidermal uygulama, 17
Epidural anestezi, 717
  morfin analjezisi, 842
Epifiz plakları, 1255
Epigenetik (non-genotoksik) kanserojenler, 116
Epilepsi hakkında bilgi, 917
  hastaları, 1128
  modelleri, 920
  türlerinin sınıflandırılması, 918
Epileptojenez, 919
Epimestrol, 1212
Epirubisin, 346
Epitel hücresinde D vitamini reseptörü, 1172
Epitel kaynaklı gevşetici faktör (EpDRF), 1326
Eplerenon, 466, 566, 573, 574
Epoetin alfa, 1405
  beta, 1405
  teta, 1405
  zeta, 1405
Epoksid, 114
  hidrataz, 44
  hidrolaz enzimleri, 46, 1343
  oluşumu, 44
  redüktaz, 1362
  türevleri, 44
Epoksieikozatrienoik asid (EET), 1343
Epoprostenol (prostasiklin), 403, 416, 1340
Epstein–Barr virusu, 312, 313
Eptifibatid, 526
ErbB reseptörleri, 351
Erdostein, 616
Ereksiyon, 978
  güçlüğü, 1053, 1198
Erektil disfonksiyon (impotens), 1198
  tedavisi, 415
Ergokalsiferol (D2 vitamini), 1169
Ergolinler, 942
Ergometrin maleat, 1278
Ergonovin maleat, 1036
Ergosterol, 262
Ergot (çavdar mahmuzu) alkaloidleri, 117, 1034, 1278
  amino asidli, 1034
  aminli, 1034
Ergot alkaloidi türevi ilaçlar, 942
Ergotamin, 1034, 1036
Ergotizm, 1038
Ergotoksin, 1034
Erisipel, 197
Erispeloid, 197
Erişkin solunsal sıkıntı sendromu ("ARDS"), 1025
Erişkinlerdeki büyüme hormonu eksikliği, 1256
Eritema nodozum leprozum, 282
Eritrazma, 259
Eritroblastozis fötalis, 372
Eritromisin, 217, 1448
  etil süksinat (ester), 219
  gluseptat, 219
  laktobionat, 219
  preparatları, 219
  stearat, 219
  ve türevleri, 221
Eritropoietin (EPO) sentez eden böbrek hücreleri, 1405
Eritropoietin ve interlökinler, 374, 1404
Eritropoietinler (Epoetinler), 1396
  indikasyonları, 1405
Eritrosit konsantratları, 551
  sedimentasyon hızı, 878
  süspansiyonu, 555
  "turnover"i, 342
  deformabilitesi, 1335
Eritrositoz, 1199
ERK yolağı, 351
Erkek "klimakteryumu", 1198
Erkek psödohermafroditizmi, 1193
Erkeklerdeki hipogonadizm, 1197
Erken protein sentezi, 311
  sifiliz, 198
Erlotinib, 338, 353
Erozif özofajit, 1299
Ertapenem, 214
Erwinia chrysanthemi, 355
Erythroxylon coca, 860
Esansiyel amino asidler, 1347
  doymamış yağ asidleri, 1347
  hipertansiyonda tedavi, 404
  mineraller, 1347
  tremor, 668, 947
Esdepalletrin, 309

Eski bağımlılara değerlendirtme testi, 868
Eskimo diyeti, 1338
Eslikarbazepin, 928
Esmolol, 428, 483
Esomeprazol, 1414, 1415
Esrar (marihuana) tipi bağımlılık, 856, 862
bağımlılığın özellikleri, 863
Essitalopram, 814
Estazolam, 753
Ester yapılı lokal anestezikler, 722
Esteratik nokta, 961
Ester–glüküronat, 47
Estetik düzeltme, 734
Estradiol, 1207, 1212
esterleri, 1212
sipionat, 1212
transdermal terapötik sistemi (yama, flaster), 1212
vajinal tableti, 1216
valerat, 1212
ve diğer doğal estrojenler, 1212
Estramustin, 345
fosfat, 344
Estriol, 1207
Estrojen + projestin kombinasyonu, 1214
Estrojen Antagonistleri, 1205, 341
ilaçlar, 1212
reseptörleri, 1208
yanıt elementi, 1208
ve androjenler, 1181
Estrojenler, 1205, 341, 356
Estron, 1207
Eş uyarı, 365
Eşdeğer konsantrasyon, 106
Eşdeğerlik, 8
biyoeşdeğerlik, 8
farmasötik, 8
terapötik, 8
Eşit–etkin (equiactive) dozlar, 74
Eş–uyarma/ko-stimülasyon, 366
Et verimini artırmak, 1195
Etambutol, 275
Etamsilat, 547
Etanersept, 893
Etanol oksidleyici sistem (MEOS), 771
Etanolamidler, 686
Etaverin hidroklorür, 413, 1004
Eter, 701
Eter–glüküronat, 47
Etil alkol, 326
etkileri, 772
akut zehirlenmesi, 776
bağımlılığı, 777
etkileşmeleri, 776
farmakokinetiği, 770, 772
kontrindikasyonları, 776
Etilefrin, 1021
Etilen oksid, 331
Etilendiamintetraasetik asid (EDTA), 331
Etileniminler, 344
Etinil estradiol, 1203
Etinodiol diasetat, 1224
Etiokolanolon, 1192
Etionamid, 277
Etki, 77
gücü (potency), 74
süresi ile doz ilişkisi, 76
Etkileşmelerle ilgili genel kurallar, 269
Etkileşmenin genetiğe göre değişmesi, 132
Etkililik (efikasite), 8, 75, 1232
Etkin madde, 142
metabolit, 41
olmayan metabolit, 41
Etkinin başlaması (indüksiyon), 695
Etnik gruplar-arası değişme, 123
Etodolak, 891
Etoksidiaminoakridin (Rivanol), 330
Etokszolamid, 567
Etomidat, 705
Etonorjestrel, 1224
Etopozid, 350, 361
Etosüksimid, 924
Etretinat, 1360
Eucarbon, 137
Evde oksijen uygulanması, 644
Evre 1 hipertansiyon, 404
Evre 2 hipertansiyon, 404
Evrim ("promotion") dönemi, 116
Ewing sarkomu, 332
Experimenter, 847
Eylem planı, 151
Ezerin, *bkz.* Fizostigmin
Ezetimib, 497, 502

-F-

F değeri, 26
F simgesi, 19
Fagositoz, 12
Fakir eritrosit süspansiyonu, 555
Faktör V Leiden, 120
Faktör VII, 491
Faktör VIII inhibitörünü baypaslayan fraksiyon, 545
Faktör VIII, 1265
Falciparum sıtması, 295
koması, 297
Falloidin, 984
Fallop borusu, 1221
Falsiparum sıtması, 296, 300
Famotidin, 1297
Famsiklovir, 315
Fansidar, 297, 299
Farklılaşma, 117
Farmakodinamik değişmeler, 94
etkileşmeler, 104
toksik tesirler, 114
Farmakoepidemiyoloji, 120
Farmakogenetik, 123, 98
testler, 132
Farmakogenomik, 5, 123
Farmakokinetik etkileşmeler, 104
profili, 4
tolerans, 853
Farmakolojik antagonizma, 105
başarısızlık durumları, 175
bilimler, 4
Farmakolojinin dalları, 4
Farmakolojiye Giriş, 3
Farmakovijilans, 120
etkinlikleri, 114
Farmasötik eşdeğer müstahzarlar, 142
Farmasötik etkileşmeler, 104
geçimsizlik, 145
şekiller, 17, 24, 142
Faropenem, 214
Fasciola hepatica, 302, 306
Fasiit, 1111
Fasikülasyonlar, 730, 731
Fasioliyazis, 307
Favizm, 130
Faz 0, 441
Faz 1, 441
Faz 2, 441
Faz 3, 441
Faz 4, 441
Faz denemeleri, 7
Faz gecikmesi, 1121
Faz I blok, 726, 731
Faz II blok, 726, 731
Fazik (beyaz) kaslar, 726
Fc reseptörleri, 322
Fc-epsilonRCT reseptörleri, 621
FcRn, 322
FDA risk kategorileri (gebelikte), 118
Febril konvülsiyon, 899
tutarıklar, 926
Febuksostat, 895
Feksofenadin, 1292
Felbamat, 928
Felipresin (Oktapresin), 716, 1266
Felodipin, 392, 394, 413
Fenamik asid türevleri, 888
Fenasetin, 881
Fenbufen, 885
Fendimetrazin, 907
Fenetilin (Captagon), 907
Fenfluramin, 907
Fenilasetik asid hardalı, 344
türevleri, 886
Fenilefrin, 1020, 1028
Feniletanolamin N–metil transferaz (FNMT) enzimi, 662, 965
Feniletilamin bileşikleri, 907
türevi, 907
Fenilmerküri asetat, 329
nitrat, 329
Fenilpropanolamin, 909, 1023
Fenilpropionik asid türevleri, 884
Fenindion, 520
Fenipentol, 1457
Feniramidol, 737
Fenitoin, 274, 920
sendromu, 933
ve benzerleri, 920
yan tesirleri, 921
Fenklofenak, 887
Fenmetrazin, 907, 909
Fenobarbital, 923, 932, 947
türevleri, 920, 922
Fenofibrat, 500
Fenoksibenzamin, 414, 1032
Fenoksimetilpenisilin, 191
Fenoksipenisilinler, 183
Fenol, 327
katsayısı, 325

Fenolftalein, 1432
Fenolik bileşikler, 327
Fenoperidin, 838
Fenoprofen kalsiyum, 886
Fenoterol, 625
Fenotiazin türevleri, 784, 786
Fenotipik mekanizmalar, 164
Fenprobamat, 738
Fenproporeks, 907
Fensiklidin, 864
bağımlılığı, 865
Fentanil, 706, 838
Fentermin, 907
Fention, 994
Fentolamin, 1039
Feokromositom, 485, 1041
tanısı, 1290
Ferritin, 1388, 1390
Ferrodoksin oksidoredüktaz (PFOR) enzimi, 246
Fesoterodin, 1002
Fesotropium, 1005
FFKaz/FBFaz, 1088
FGFR3, 351
Fırlama (upstroke) fazı, 441
Fibratlar, 497, 499
Fibrilasyonu, 454
Fibrin, 511, 540
monomerler, 510
yapıştırıcılar, 540
Fibrinojen, 491, 510, 524
reseptörleri, 543
Fibrinolitik ilaç tedavisi, 528
Fibrinoliz olayı, 532
Fibroblast büyüme faktörü (FBF/FGF), 336
familyası, 352
Fibronektin molekülleri, 337
Fibrozis, 623, 942, 1315
Fick'in difüzyon yasası, 11
Figlu itrah testi, 1402
Filaryalar, 305
karşı ilaçlar, 304
Filgrastim, 374, 1406
Film kaplama, 24
Film kaplı tablet, 17
Finasterid, 1041, 1203
Fish oil, 1174
Fitomenadion, 520
Fitonadion (K1 vitamini), 1363
Fixed ratio deneyleri, 861
Fiziksel bağımlılığın derecesi, 852
oluşumu, 855
Fiziksel etki, 116
performans, 908
Fizostigmin, 986, 991
Fizyolojik antagonizma, 105
antagonistler, 356
rezerv, 95
sıvı kompartmanları, 32
FK-bağlayan protein 12 (FKBP-12), 368
Flakon/viyal, 17, 27
Flashback, 865
Flaster (TTS), 17, 720
kesisi, 30
Flatulent dispepsi, 1448
Flavin monooksijenaz polimorfizmi, 127
Flavoksat hkl, 1001, 1005
Flavopiridol, 338
Flekainid, 452
FLT-3, 351
Fludarabin, 348
Fludrokortizon asetat, 1132, 1143
Flufenazin, 948
dekanoat, 786
hidroklorür, 786
Flukonazol, 263
Flumazenil, 754
Flumetazon pivalat, 1132
Flumetrin, 309
Flunarizin, 413
Flunisolid, 1132
Flunitrazepam, 753, 754
Fluoksetin, 666, 813
Fluoksuridin, 349
Fluorodeoksiuridilat, 348
Fluorokinolonlar, 250, 282
Fluorourasil, 361, 1403
Fluorouridilat, 348
Flupentiksol, 787
dekanoat, 786
Flurazepam, 753
Flurbiprofen, 886
Flusinolon asetonid, 1132
Flusitozin (5-Fluorositozin), 266
Flutamid, 357, 1203
Flutikazon propionat, 628, 1132
Fluvastatin, 499
Fluvoksamin, 814, 906
Flüktüasyon (dalgalanma), 68
genliği, 69
Fobik nörozlar, 742, 756, 757
Fokal adezyon (yapışma), 337
distoniler, 947
nekroz, 1016
Folat kofaktörleri, 1397, 1400
siklusu, 1397
Folik asid, 300, 347, 1400
Folik asid analogları, 341
antimetabolitleri, 347
eksikliği anemisi, 1386
eksikliğine bağlı durumlar, 1402
ütilizasyonunun bozulması, 1386
yetersizliği, 1401
Folikül stimüle edici hormon (FSH), 1246
preparatları, 1249
Folikülojenez, 1248
Folil-poli-gama-glutamat sentaz, 1401
Folinik asid, 347
Folitropin alfa, 1246
beta, 1246
Folkodin, 612
Fomepizol, 46, 781
Fondaparinuks, 517
Fonksiyonel hipotalamik amenore, 1252
Food and Drug Administration (FDA), 118
Forat, 994
Formaldehid, 117, 285, 327
salıverenler, 327
Formestan, 356
Formiminoglutamik asid (figlu), 1402
Formol, 327
Formoterol, 625
Formotion, 994
Fosamprenavir, 317
Fosfatazlar, 1085
Fosfatidilinozitol (PtdİIns) 3'-kinaz, 1084
Fosfatidilinozitol 3-kinaz [Pİ-3K]-AKT yolağı, 351
Fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat, 817, 1068
Fosfatidilkolin (PC), 1069
Fosfatildinozitol 3,4,5-trifosfat (İP3), 1085
Fosfodiesteraz (FDE) enzimleri, 413, 415, 474, 629, 1323
Fosfodiesteraz tip 3, 474
Fosfoenolpiruvat karboksikinaz, 1085, 1088
Fosfofruktokinaz enzimi, 289
Fosfoinozitid hidrolizi, 1410
rejenerasyonunun bozulması, 817
Fosfoinozitidaz (fosfolipaz C), 78, 958, 1068
Fosfolipaz A2 (FLA2), 871, 1126
yolağı, 1328
Fosfolipaz C (FLC/PLC), 806
yolağı, 1329
Fosfolipaz inhibisyonu, 1342
Fosforamid hardalı, 343
Fosforilaz a, 1066
b, 1066
kinaz, 1066
Fosinopril, 465
Foskarnet sodyum, 315
Fotodinamik tedavi, 355
Fötal alkol sendromu, 774
Fötal büyüme gecikmesi (rötardasyon), 117
Fötoplasental sistem, 1205
Fraksiyonel absorpsiyon, 15
hücre öldürme varsayımı, 333
sodyum itrahı, 565
Framingham Kalp İncelemesi, 405
Francisella tularensis, 170
Freebase, 861
Freonlar, 638
Freund adjuvantları, 374
Friedwald formülü, 494
Fruktoz, 1109
1,6-difosfataz, 1085, 1088
Fumarat redüktaz, 304
Furazolidon, 284, 285
Furosemid + sıvı tedavisi, 1184
Furosemid ile zorlu diürez, 598
Fusidik asid, 245
Fusobacterium nucleatum, 170
Füzyon, 115, 967
geni, 355
ve porus oluşumu, 960

-G-

G hücreleri, 1410
G proteini [GTP (guanozin trifosfat) bağlayan düzenleyici protein], 77, 957, 962
G proteini ile kenetlenen reseptörler, 957
G proteini ile kenetli reseptör kinaz (GRK) enzimi, 102
G1 (DNA sentezine hazırlık) dönemi, 335
G2 dönemi, 336
G6PD eksikliği, 257, 296, 298
GABA (gama-aminobütirik asid), 305, 672
transaminaz, 672

$GABA_A$ reseptörü, 674, 775, 738, 1128
–klorür kanalı kompleksi, 693, 744
/benzodiazepin reseptör kompleksi, 907, 919
GABA-aracılı inhibisyon olayları, 673
$GABA_B$ reseptörleri, 674
GABA–benzodiazepin etkileşmesi, 743
$GABA_C$ reseptörleri, 674
GABAerjik nöronlar ve yolaklar, 672, 675
sistemin blokajı, 920
Gabakulin, 674
Gabapentin, 927
GABA–T enzimi, 920
inhibisyonu, 674
Gadus morhua (morina), 1355
Gaifenezin, 614
Galanin, 912, 979
Galantamin, 670, 949, 989
Galerina grubu mantarlar, 984
Gama kangalı, 736
motor (füzimotor) nöronlar, 735, 736
motor aksonlar, 711
–globülin, 323, 375
-glutamilkarboksilaz, 1362
-ışınları, 357, 1161
-karboksiglutamat, 1362
–rijidite, 735
Gametojenik etki, 1249
Gametositler, 293
Gametositosidler, 294
Gangliyon Bloke Ediciler, 1043, 400, 1053
Gangliyonları Stimüle Eden Maddeler, 1049
Gangren, 1016, 1035
Ganireliks, 1253
Gardneralia vaginalis, 287
Gasping sendromu, 542
Gastrik inhibitör polipeptid, 1283
uyarılar, 1409
Gastrin, 1283, 1410
salgısı, 1416
Gastroenteropankreatik endokrin tümörler, 1257
Gastrointestinal dekontaminasyon, 136
stromal tümörler (GİST), 352
terapötik sistemler, 24
Gastrokinetik ilaçlar, 709
Gastro-özofageal refluks hastalığı (GÖRH, reflüks özofajiti), 712, 1418, 1299, 1414, 1442, 1447
Gastroparezi, 1115, 1447
Gatifloksasin, 254
Gaucher (Ewald) tübü/borusu, 985
Gault formülü, 61
Gauss eğrisi, 74, 123
Gayakol'lar, 327, 615
Gaz karışımının dansitesi, 696
Gaz Otakoidler, 1311, 1322
Gaz, 17
Gazların absorpsiyonu, 694
Gazlı gangren, 247
Gebe kısrak serumu gonadotropini, 1246
Gebelik, 99
diyabeti (jestasyonel diyabet), 1106, 1108
kusması, 1294, 1376, 1453
nöriti, 1373
ödemi, 580
önleme etkinlik dereceleri, 1233
risk faktörü, 118
tanı testleri, 1247
Gebelik Önleme Yöntemleri, 1231
Gebelikle ilgili patolojik durumlar, 1307
Gebelikte antiepileptik kullanılması, 933
Gecikme süresi, 67
Gecikmeli (retard) tablet, 24
Gecikmiş ("delayed") doğrultucu akım, 439
alerji, 1126
tipte aşırı–duyarlık reaksiyonları, 366
Geç alerjik reaksiyon, 555
başlayan inhibisyon, 1121
başlayan mantar zehirlenmeleri, 984
başlayan polinöropati, 993
mRNA sentezi, 311
oluşan aşırı duyarlık reaksiyonları, 367
sifiliz, 198
Geçici iskemik nöbetleri, 529
reseptör potansiyeli, 610
serebral iskemik nöbet, 523
Geçimsizlik (inkompatibilite), 233, 328
Gefitinib, 353
Gelişimsel etkiler, 1208
Gelişme hormonu, 1173
Gell sınıflandırma, 119
Gemeprost (PGE1), 1270
analogu, 1340
Gemfibrozil, 500
Gemsitabin, 349
Gen, 337
duplikasyonu, 125
erken yanıt, 337
geciktirilmiş yanıt, 337
klonlama, 6
transkripsiyonu, 79, 83
Genel ad, 6
Genel Anestezikler, 690
Genel Anestezinin Farmakolojik Yönü, 690
Genel anestezinin amacı, 690
dönemleri, 691
Genetik faktörler, 98
farklılığa bağlı reaksiyonlar, 120
farklılık, 123
kısa boyluluk, 1198
materyel, 162
polimorfizme bağlı değişkenlik, 43
predispozisyon, 116
Geniş spektrumlu beta laktamazlar, 206
beta-laktamaz, 187
enzim, 206
penisilinler, 186, 192
Genomik-olmayan etkiler, 1128
Genotipe özgül doz uygulaması, 98
Genotoksik kanserojenler, 116
Gentamisin, 235, 238
Gerçek yaşam koşulları, 120
Geri ödeme, 9, 140
Geri-alım (re–uptake), 79, 654
inhibitörleri, 663
Geri-dönüşlü inhibitörler, 986
kolinesteraz inhibitörleri, 949
S-nitrozoproteinler, 1323
Geri-dönüşsüz hava yolu obstrüksiyonu, 904
inhibitör, 987
MAO inhibitörleri, 816
Gerilimle aktive edilen iyon kanalları, 1311
Gevşek arefleksik mesane, 1447
Ghrelin, 912, 913
GHRH, 912
reseptörleri, 913
GIRK tipi potasyum kanalları, 1326
Gi/o, 973
Giardia lamblia, 290, 291, 1438
Giles de la Tourette sendromu, 948
Gingiva hipertrofisi, 922
Ginkgo biloba yaprağı ekstresi, 416, 1344
Ginkgolidler, 1344
GİP (glukoza-bağımlı insülinotropik peptid [GİP]), 1104
Gk, 973
Glandüler tip reseptör, M2, 964
Glanzman trombastenisi, 537
Glatiramer asetat, 375
Glia hücreleri, 652
katmanı, 35
Glibenklamid, 443
Glibornurid, 1101
Gliburid (glibenklamid), 1100
Glikidon, 1101
Gliklazid, 1101
Glikojen depolanması, 1125
fosforilaz, 1088
sentaz enzimi, 1088
sentaz kinaz-3b (GSK-3b) enzimi, 817
sentezindeki olaylar, 1088
yıkılması, 1088
Glikojenez, 1088
Glikojenle ilişkili protein fosfataz–1, 1085
Glikojenoliz, 1014
Glikoliz yolağı, 289, 1087, 1088
Glikopeptid antibiyotikler, 223, 244
Glikopirolat (glikopironium) bromür, 708, 1003
Glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri, 526
Glikozillenmiş hemoglobin, 1375
düzeyi, 1107
Glimepirid, 1101
Glipizid (glidiazinamid), 1101
Glisemik hedefler, 1109
Glisentin, 1115
Gliseraldehid–3–fosfat, 1088
Gliserilrisinoleat, 1243
Gliserol (Gliserin), 1428
Gliserol, 1088
Glisin, 675, 738, 907
bağlanma yeri, 676
GlisinA reseptörleri, 907, 1128
Glisinerjik reseptörler, 738
Glisiretinik asid, 1122
Glisirizin, 1122
Globus pallidus, 684
Glokom, 485, 990
açık–açılı, 990
dar–açılı akut, 990
kronik, 990
ikincil, 990
krizi, 981, 991, 1140
tedavisi, 582, 1028
Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), 53, 350
mikroanjiyopati, 1106
Glomerüllerden filtrasyon, 53

Glomerülonefrit tipleri, 366
Glomerülonefritle ilişkili nefrotik sendrom, 1137
Glukagon injeksiyonu, 1095
Glukagon, 1078, 1083, 1115
Glukagon-benzeri peptid-1 [GLP-1], 913, 1104, 1082
agonistleri, 1105
Glukokinaz, 1081, 1087
Glukokortikoid (antiemetik), 1451
ilaç kullanılabilen endokrin-olmayan hastalıklar, 1136
ilaç türleri, 1130
ve mineralokortikoid reseptörleri, 1122
yanıt elemanı (GRE), 1123
Glukokortikoidler, 341, 356, 368, 626, 992, 1124, 1074, 1130, 1138, 1181, 1184
biyosentezi, 1120
lokal kullanılması, 1138
Glukoneojenez, 1085, 1086, 1088, 1116
yolağı, 1088
Glukoneojenik enzimler, 1088
Glukortikoidlerle yapılan uzun süreli tedavi, 1201
Glukoz 6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği, 130, 285, 294, 1364
Glukoz 6-fosfataz, 1085, 1088
Glukoz alımı (uptake), 1125
kaynaklı lipojenez, 1089
metabolizması, 879, 979, 1125
sensörü, 1081
toksisitesi teorisi, 1089
transportör (GLUT) molekülleri, 78, 1081, 1085
yükleme testi, 1106
Glukoz-6-fosfataz, 1088
Glukoz-6-fosfatın değişmesi, 1087
Glukoza dayanım azalması, 486
Glukoza özgü reseptörler (glukoreseptörler), 1081
Glukoza-bağımlı insülinotropik peptid, 1082
Glukozamin hidroklorür, 891
Glukozidaz inhibitörleri, 1105
Glukoz-serbest yağ asidi siklusu, 1089
Glukozüri, 1107
GLUT-1, 1084, 1087
GLUT-2, 1087
GLUT-4, 1084, 1087
Glutamat, 675, 676
NMDA antagonistleri, 944
NMDA reseptörü, 740
varsayımları, 797
Glutamerjik reseptörler, 675
sinir, 675
yolaklar, 677
kortikokortikal, 677
kortikostriatal, 677
talamokortikal, 677
Glutamik asid, 675
dekarboksilaz (GAD), 672
rezidüsü, 1362
Glutaraldehid, 327
Glutation, 48, 115
ile konjügasyon, 48
peroksidaz (GPO), 646
redüktaz (GR), 646
S-transferaz, 44, 48, 335
Gluteal kas, 29
Glüküronik asidle birleşme, 47
Glüküronozil transferaz (UGT-1A1) polimorfizmi, 127
GnRH (gonadorelin) analogları, 341, 356, 1226, 1251
GnRH (gonadorelin) antagonistleri, 1253
GnRH, *bkz.* Gonoadotropin salıverici hormon
GnRH'ye eşlik eden peptid, 1259
Golimumab, 893
Gompertz eğrisi, 333
Gonadorofin-salıverici hormon antagonistleri, 341, 1251
Gonadotropin salıverici hormon (GnRH, gonadorelin), 1251
analogları, 1251
Gonadotropinler, 1246
kullanılışı, 1250
preparatları, 1249
Gonokok-dışı uretrit, 219
Goserelin asetat, 1252
Görece sık görülen epilepsi türlerinde kullanılan ilaçlar, 931
Göreli kolinerjik hipoaktivite, 670
Görme bozukluğu, 1140
Göz ameliyatları, 898
damlası, 17
hastalıkları, 1136
-dibi (fundus) muayeneleri, 1005
Gözetimli rejimler, 271, 277
Gözetimsiz rejimler, 277
Göziçi basıncı, 981, 1014, 1130, 1336
Göz-içi basınçta artma, 1140
Gözlemsel çalışmalar, 118
GPKR, *bkz.* G proteini ile kenetlenen reseptörler
G-proteini ile kenetlenen reseptörler (GPKR'ler), 653
G-proteinleri, 77, 82
Gq/11, 973
GR geni silinmiş fareler, 1124
Graaf folikülü, 1205, 1210
Graft versus host hastalığı, 366, 374
Graft-versus-host reaksiyonu, 355, 367
Graham kanunu, 696
Gram – negatif bakteri menenjiti, 237
sepsisleri, 550, 1138
basiller, 169, 242, 250
infeksiyonları, 248
kokuslar, 169
Gram-pozitif basiller, 170, 246
kokuslar, 244
Grand mal epilepsili, 1140
Granisetron, 1310, 1450
Granulomatöz lezyonlar, 119
Granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), 374, 1406
Granül, 17
Granülositler, 1404
Granülosit-monosit (veya makrofaj) koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), 374, 1406
Graves-Basedow hastalığı, 1076, 1155
Gravimetrik etki gücü, 26, 74, 691
Greypfrut suyu, 109
Gri bebek sendromu, 92
Grigler-Najjar sendromu, 127
Grip aşıları, 318
Grip-benzeri belirtiler, 321
Griseofulvin, 266
Grup A beta -hemolitik streptokoklar, 244
Grup D enterokoklar, 244
GSH (indirgenmiş glutation) transferaz, 44
GSH peroksidaz, 944
redoks siklusu, 115
-konjügatı, 44
GTP, 81
GTP'ye-bağımlı düzenleyici proteinler, 77
Guanadrel, 399
Guanetidin, 399, 1041
Guanilil siklaz, 1069
Guar gomu, 1428
Guillain-Barré sendromu, 373
Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar, 894
Guvatr, 1163
Guvatrin, 1158
Guvatrsız (atrofik) otoimmun tiroidit, 1076
Güçlü emetojenler, 339
kısa etkili opioidler, 706
mikrofilarisid, 305
Güldürücü gaz, 700
Gümüş bileşikleri, 330
nitrat, 330
nitrat, 541
proteinat (Protargol), 330
sulfadiazin, 257, 330
vitellinat (Argyrol), 330
Günaşırı iki günlük doz uygulama, 1130
uygulama, 1129, , 1133
Günde 3 dozluk uygulama, 236
tek doz uygulama, 236
Gün-içi ritm, 96, 1121, 1259
Günlük demir absorpsiyonu, 1389
demir gereksinimi, 1389, 1391
demir rasyonları, 1391
folik asid gereksinimi, 1401
insülin gereksinimi, 1097
minimal gereksinim, 1349
siklus, 1060
tiamin gereksinimi, 1372
tuz alımı, 406
vitamin gereksinimi, 1370
GÜS, *bkz.* Güvenli üst sınır
Güvenli üst sınır(limit), 1351
Güvenlilik, 8
aralığı, 76
indeksleri, 691
oranı *bkz.* Terapötik indeks
Gymnopilus, 984
GyrA/gyrB genleri, 251
Gyromitra türleri, 985

-H-

H. influenzae menenjiti, 197
H. pylori infeksiyonu, 1411
H+, K+'a-bağımlı ATPaz, 1409
H+'in geri-difüzyonu, 1412
H1 reseptörler, 1286
H2 reseptörler, 1286
H2-reseptör blokörü ilaçlar, 1006
H3 reseptörler, 1286
H4 reseptörler, 1286

Habitüel aborsiyon, 1226
Hacim deplesyonu, 571, 1112
Haemophilus influenzae menenjit, 243
Hageman faktörü (Faktör XII) , 543, 1317
Halazepam, 753
Halazon, 326
Hale ("flare"), 1287
Halka ("ring") blok, 717
dönemi, 294, 301
Halkın sağlık eğitimi, 153
Halojenler, 325
Halojenli 8-hidroksikinolinler, 289
genel anestezikler, 698
Halojensizlenme, 45
Halometazon, 1132
Haloperidol, 787, 948
dekanoat, 786, 788
Halotan, 698
hepatiti, 699
Halsizlik, 1140
Halüsinasyon, 984
Halüsinojen (LSD) tipi bağımlılık, 856, 864
Hamamelis ekstresi, 541
Hap uygulamaya başlama, 1236
Haplotip, 124
Hapten, 118
Hareket bozuklukları tedavisinde kullanılan ilaçlar, 935, 946
Hareket eden motor kompleks, 1443
Hashimoto tiroiditi, 1157
Hasta bakımı belirteçleri, 151
uyunçsuzluğu, 144
Hastalığı modifiye eden anti-artritik ilaçlar, 891, 370, 371
Hastane ambalajı, 143
eczaneleri, 143
infeksiyonları, 176
Hastanın immünitesi, 335
kan grubu, 552
sağlık güvencesi, 143
uyuncu, 798
Haşiş, 862
Hava embolisi, 555
Havale, 899
Hayvan modellerinde kendine-verme, 848
Hazırlama ("priming"), 960
Hazne (spacer), 638
Hb A1C, 1107
HCO_3^- /H_2CO_3 oranı, 600
salgılanması, 1424
Hedef (uç) organ zedelenmeleri, 402
Hedef gen ve düzenleyici bölgeleri, 1072
hücrelerde protein sentezi, 1073
İNR değerleri, 518
noktalar, 337
Hedefe yönlendirilmiş ilaç veriş sistemleri, 334
Hedeflendirilmiş (targeted) salımlı şekiller, 1389
Hedeflenen sabit hemoglobin düzeyi, 1406
Hedeflenmiş tedaviler, 371
Hedonik etki, 848
Hekimin hastaya davranışı, 103
Heksadimetrin, 516
Heksaklorobenzen, 133
Heksaklorofen, 324, 327
Heksametonyum (C6), 1053
Heksamin, 285
Heksilrezorsinol, 327
Heksokinaz enzim türleri, 1087
reaksiyonu, 1087
Heksoz monofosfat şantı, 1088
Heksoz monofosfat şantı, 1372
Helicobacter pylori, 170, 198, 247
infeksiyonu, 1410, 1414
Helicobacter pylori eradikasyonu, 1298
Helicobacter'i eradike eden ilaçlar, 1420
Helmintifüj ilaç, 302
Helmintiyazis, 302
Helmintler, 302
Helsinki Heart Study, 500
Helyum, 647
Hem alfa1 ve hem de alfa2'yi bloke edenler blokörler, 1032
Hem demiri, 1388
oksijenaz-1 (HO-1), 1325
oksijenaz-2 (HO-2), 1325
peroksidaz, 46
Hemakromatozis, 1387
Hematokrit, 551, 1406
Hematopoieik sistem, 1127
Hematopoietik büyüme faktörleri (HBF), 334, 338, 374, 1404
hakkında genel bilgi, 1404
Hematopoietinin farmakolojisi, 1405
Hematopoiez (kan yapımı), 1404
Hemikolinium-3, 959
Hemisferektomi, 933
Hemli veya hemsiz demire-bağımlı enzimler, 1387
Hemodiyaliz, 59, 137, 181, 553, 1405
hastaları, 1405
Hemofili, 538, 1266
A, 543
B, 544
Takip Karnesi, 148
Hemofilik faktör konsantratı, 544
Hemofiltrasyon, 137
Hemoglobin, 1387
açığı, 1393
konsantrasyonu, 1385
Hemoglobinüri, 555
Hemokinin-1, 1316
Hemolitik anemiler, 366, 1384
kullanılan ilaçlar, 1403
Hemoliz, 555
Hem-olmayan demir, 1388
Hemoperfüzyon, 137
Hemophilus influenzae, 170
Hemorajik anemiler, 1384
inme, 530
komplikasyonlar, 534
şok, 550, 685
Hemoroid, 1434
Hemosiderin, 1387, 1390, 1391
Hemostatik İlaçlar, 537
Hemostatik Kan Ürünleri, 537
Hemostaz, 878
dengesi, 1324
Hemşireler Sağlık İncelemesi, 1367
Henderson-Hasselbach denklemi, 13, 599, 714
Henle kıvrımı, 559, 562
Henry yasası, 695
"Hep veya hiç" şeklindeki etki, 73
Heparan sülfat, 511
Heparin, 424, 512, 521
aşırı dozu, 516
düşük molekül ağırlıklı, 514
kalsiyum, 514
klinik farmakolojisi, 521
rezistansı, 515
sodium, 514
standart, 513
ünitesi, 514
Heparin-benzeri ilaçlar, 516
Heparinoidler, 516
Hepatik alkol dehidrojenaz, 126
amibiyazis, 286
ekstraksiyon oranı (E), 51
ensefalopati, 237
glikojenoliz, 1086
klirens, 51, 55
kolesterojenez, 1089
porfiria, 132
safra, 56
Hepatit A virusu infeksiyonu, 322
Hepatit B viruslarına etkili ilaçlar, 319
Hepatit B virusu, 317
infeksiyonu, 171, 322
Hepatit C virusu, 171, 317
infeksiyonu, 322
viruslarına etkili ilaçlar, 319
Hepatit, 263, 281
Hepatorenal sendrom, 579
Hepatositlerde protein sentezi, 1125
Hepatotoksik etki, 879
Hepatotoksisite, 340, 367
HER-2/neu (ErbB2), 351
Herediter anjioödem, 1319, 1198
Hemili veya anevrizmalı hastalar, 1434
Heroin, 837
Herpes genitalis, 313
keratiti, 313
labialis, 313
simpleks virusu, 312
simpleks (HSV) tip 1, 313
simpleks (HSV) tip 2, 313
simpleks ensefaliti, 314
simpleks keratiti, 315, 1136
simplex, 171
Herpesviruslar, 313
Herpetik gingivostomatit, 314
Heterolog desensitizasyon, 102
Heterophyes heterophyes, 306
Heteroreseptörler, 968, 1007
Heterotipik adezyon, 873
Heterotopik osifikasyon, 1180
Heterotrimerik sodyum kanalı, 713
Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi, 497
Hıçkırık, 739
HIV2, 312
Hız kontrollu farmasötik şekiller, 24
Hızlı elektriksel yanıt veren yapılar, 441
hücreler, 441
metabolizör, 124
sodyum akımı (İNa), 439
Hidatid hastalığı, 306

Hidralazin, 401, 468
Hidrazon, 1376
Hidrojen peroksid, 327, 645
Hidrojen sülfür (otakoid), 1325
Hidrojen sülfür sentezi, 1325
Hidrojen ve elektron donörü veya akseptörü görev, 1377
Hidroklorik asid, 1456
Hidroklorotiazid, 381
Hidrokodon bitartrat, 613
Hidrokoleretik etki, 1457
Hidrokortizon (kortizol), 113, 355, 1130
asetat, 1130
hidrojen süksinat, 1130
2-Hidroksi-s-saklofen, 674
Hidroksi türevi ara ürünler (HETE, 1341
Hidroksiamfetamin, 1028
Hidroksiapatit, 1165
Hidroksietil nişasta (HES), 551
5-Hidroksiindolasetik asid, 662, 1303
5-Hidroksitriptofan, 662
Hidroksikarbamid (hidroksiüre), 355
8-Hidroksikinolin türevleri, 266
Hidroksiklorokin, 892
sülfat, 297
Hidroksil radikali (OH•), 645
Hidroksilasyon, 45
Hidroksilaz, 46
Hidroksilazların konjenital yetersizliği, 1121
Hidroksillenme, 1120
Hidroksimetilglutaril-KoA siklusu, 1090
Hidroksiprojesteron kaproat, 1223
Hidroksiprolin, 1168
Hidroksistilbamidin, 290
Hidroksizin, 764, 1292
Hidroksokobalamin, 1396, 1399
Hidromorfon, 837
Hidroperoksi türevi ara ürünler (HPETE'ler), 1341
Hidrotalsit, 1417
Himekromon, 1457
Hint (kastor) yağı, 1432
Hiperaktif çocuk, 909
Hiperaktivite ve dikkat eksikliği bozukluğu, 1048
Hiperaldosteronizm, 1143
Hiperaljezik ağrı mediyatörleri, 870
Hiperandrojenizm, 1075
Hiperbarik oksijen uygulaması, 646
Hiperbarik oksijenle tedavi, 647
Hiperbarik solüsyon, 718
Hiperbilirubinemi, 1364
Hiperbolik fonksiyon, 72
Hiperdinamik kalp sendromu, 1154
Hiperdopaminerjik etkinlik, 796
Hiperfibrinoliz, 541
durumları, 538, 539
Hiperfosfateminin eşlik ettiği hipokalsemi, 1184
Hiperglisemi, 1013, 1089, 1140
Hiperglukagonemi, 1089
Hipergonadotropik hipogonadizm, 1217
Hiperhidratasyon, 591
Hiperhidroz, 1005
Hiperimmün (yüksek titreli) globülinler, 322, 375
Hiperinsülinemik öglisemi, 138
Hiperinsülinizm, 1108
Hiperkalemi, 573, 594
tedavisi, 595
Hiperkalsemi, 1138
tedavisi, 1178, 1184
Hiperkapnik durumlar, 904
Hiperkeratotik cilt hastalıkları, 1359, 1360
Hiperkeratoz, 346
Hiperkinetik dolaşım, 1324
Hiperkoagülabilite, 538, 542, 1140
Hiperkolesterolemi, 503, 506
diyetle tedavisi, 505
Hiperkrom anemi, 1384
Hiperlipidemi, 367, 490, 493
profilaksi, 503
Hipermagnezemi, 598
Hipematremi, 586, 589
Hiperoksik zedelenme, 644
Hiperosmolar hiperglisemik non-ketotik koma, 1114
Hiperparatiroidizm, 1168
Hiperpigmentasyon, 346, 1211
Hiperplastik endometriyum, 1225
Hiperplazminemi, 539
Hiperprolaktinemiye bağlı kısırlık, 1260
Hipersalivasyon, 981
Hiperseksüalite, 1202
Hipertansif kriz, 397
tedavisi, 402
Hipertansiyon, 367, 379, 908
ile ilgili sınırlar, 403
Hipertermi, 667, 899, 908, 999
Hipertiroidizm, 484, 1155, 1160, 1371, 1076
tedavisi, 1162
Hipertonik dehidratasyon, 586, 587, 589
glukoz solüsyonu, 595
manitol solüsyonu, 417
sodyum laktat solüsyonu, 604
Hipertrigliseridemi, 503, 506
Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, 485
Hiperürisemi, 340, 367, 383
Hiperventilasyonun düzeltilmesi, 1114
Hipervolemik hipotonik hiponatremi, 587
Hipnosedatif bağımlılığı, 747
Hipnosedatif İlaçlar, 741
Hipnosedatif İlaçlar, 761
Hipnosedatif/nöroleptik karşılaştırması, 758
Hipnotik benzodiazepinler, 753
Hipnotiklerin Klinik Farmakolojisi, 765
Hipnoz, 782
Hipoalbüminemi, 550
Hipobarik solüsyon, 718
Hipodopaminerjik etkinlik, 796
Hipofiz adenomları, 1260
Hipofiz hipofonksiyonu, 1255
Hipofiz Hormonları, 1245
Hipofizektomi, 1141
Hipofizer cücelik, 1256
Hipofosfatemi, 1416
eşlik ettiği hipokalsemi, 1184
Hipoglisemi, 1094, 1096
başlıca belirtileri, 1095
koması, 1094, 1113, 1116
uyarıcı belirtileri, 1091
Hipoglisemi ve diyabet (ketoasidoz) komasının ayırıcı tanısı, 1096
Hipogonadizm, 1201, 1216
Hipogonadotropik hipogonadizm, 1217, 1252
Hipokalemi, 571, 592, 593, 1014
tedavisi, 593
Hipokalsemi, 1170, 1184
Hipokampus, 669
Hipokloremik alkaloz, 571
Hipoklorik asid, 326, 645
Hipokondriyak belirtiler, 822
Hipokrom anemi, 1384
Hipokrom mikrositik anemi, 1376
Hipoksantin, 895
Hipoksi, 642
durumları, 642
Hipoksiyle indüklenebilir faktör 1-a, 1404
Hipolipidemik İlaçlar, 490
sınıflandırılması, 495
Hipomagnezemi, 597
Hipomani, 802
tedavisi, 581
Hiponatremi, 571, 587, 592, 809
Hipoparatiroidizm, 1168, 1175
Hipopitüvitarizm, 1197
Hipopitüvitarizme bağlı hipogonadizm, 1197
Hipoplastik ve aplastik anemiler, 1403
Hipopne sendromu, 766
Hipoproteinemi, 553
Hipoprotrombinemi halleri, 1364
bağlı kanamalar, 1363
Hiporefleksi, 690
Hipereninemik hipoaldosteronizm, 1339
Hipotalamik (hipofizyotropik) hormonlar, 1058
Hipotalamohipofizeal portal ven sistemi, 1144, 1245
Hipotalamo-pitüviter-adrenal (HPA) eksen, 806
Hipotalamospinal yolak, 658
Hipotalamus Hormonları, 1245
Hipotalamus, 684, 785, 912, 1058
Hipotalomohipofizeal eksen, 1210
Hipotermi, 667, 785, 833
Hipotiroidizm, 1154, 1156, 1163
Hipotonik dehidratasyon, 587
Hipovantilasyon, 1226
Hipovolemi, 1033
Hipovolemik hipotonik hiponatremi, 587
şoklar, 550, 552
Hipovoleminin düzeltilmesi, 552
Hirsutizm, 1202, 1218
Hirudin, 516
analogları, 516
His demeti, 438
Histamin H_1 Reseptör Blokörleri, 1285
Histamin H_2 Reseptör Blokörleri, 1296, 1413
Histamin, 1285, 999
N-metil transferaz (HMT), 1286
preparatları, 1290
reseptörleri, 671, 1286
H_1, 671
H_2, 671
H_3, 671
H_4, 671
salıverilmesi, 728, 1410
Histaminositler, 1410
Histidin dekarboksilaz, 1285
Histoplazmozis, 265

Histrelin, 1252
HİV p24 antijeni, 316
HİV-1 (AİDS veya HİV infeksiyonu), 171
HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (statin'ler), 496
Hodgkin lenfoma, 332
Hodgkin-dışı lenfoma, 332
Holokarboksilaz sentaz eksikliği, 1378
Homatropin hidrobromür, 1001
Homolog ve heterolog duyarsızlama, desensitizasyon, 102, 1075
Homosistein, 1375
düzeyi, 1402
metionin'e dönüştürülmesi olayı, 1397
Homotipik adezyon, 873
Homovanilik asid (HVA), 656
Homozigot, 123
Hormon, 1076
antagonistleri, 341
etkileşmeleri, 1076
öncülü, 1063
replasman tedavisi (HRT), 1214, 1216, 1225
başlıca riskleri, 1215, 1225
reseptörleri, 1065
rezervuarı, 1074
salgılanmasının aşırılığı, 1075
salgılanmasının düzenlenmesi, 1059
Hormona duyarlı lipaz, 1116
duyarlı lipoprotein lipaz, 1089
rezistans, 1076
Hormonal ilaçlar, 333
Hormonal Kontraseptifler, 1231
Hormonal renin-anjiotensin sistemi, 1311
Hormonal-olmayan kontrasepsiyon yöntemleri, 1242
Hormonal-olmayan" kontraseptif preparatlar, 1231
Hormonlar ve hormon antagonistleri, 341
Hormonların biyosentezi, 1062
Hormonomimetik ilaçlar, 1077
maddeler, 1077
Hormonu yerine koyma (replasman), 1213
Hormonun ekspresyonu, 1063
parçalanması, 1074
Hsp90, 1323
5-HT1 reseptör grubu, 1306
benzeri reseptörler, 1306
5-HT1B/D reseptörler, 664
5-HT3 reseptör blokörleri, 1310
5-HT5A reseptörler, 665
5-HT5B reseptörler, 665
Huni-ağ toksini, 431, 960
Hücre bölünmesi ile ilgili olaylar, 335
eşlik eden olaylar, 337
Hücre duvarı, 158
Hücre içi (intraselüler) renin-anjiotensin sistemi, 1311
Hücre içinde folik asid ütilizasyonu, 1397
Hücre iskeleti ("cytoskleton"), 961
ölümü, 335
proliferasyonu, 1315
proliferasyonunun dönemleri, 336
siklusu, 335, 336
siklusu negatif düzenleyicileri, 336
siklusunun dönemine özgü ilaçlar, 333
siklusunun düzenleyicileri, 336
Hücre-aracılı immün yanıt, 363
Hücrede aşırı Ca2+ birikmesi, 115
Hücre-dışı matriks, 337
Hücresel immün yanıt, 1127
immünite reaksiyonları, 369
Hümoral immün yanıt, 1127
Hyalüronik asid ve türevleri, 891
Hymenolepis nana, 302, 305
Hyocyamus niger, 997
Hyosin butilbromür, 1002
Hypericum perforatum, 109

-I-

Isı alerjisi, 1289
Isı üretimi ile ısı kaybı arasındaki denge, 871
Isı ürtikeri, 1289
Islak belirtiler, 836
Işığa duyarlık, 229

-İ-

i.v. sıvı tedavisi, 146
İbandronik asid, 1180
İbotenik asid, 677, 984
İbritumomab, 354
İbuprofen, 884
İbutilid fumarat, 455
İCAM-1, 873
İç duvar, 159
İç kulaktaki denge organı, 1443
İçe yönelik anyon (Cl-) akımı (İCl), 440
İçe yönelik ikinci yavaş akım (İsi), 439
İçe yönelik katyon akımı, 439
İçe-yönelik doğrultucu potasyum akımı (ix2), 440
İçki birimi, 770
İdame dozu, 71
İdame elektrolit gereksinimi, 585
İdarubisin, 346
İdeal vücut ağırlığı (İVA), 61, 235
İdiopatik hiperkalsiüri, 582, 1187
membranöz nefropati, 1137
nefrotik sendromu (İNS), 1137
siklik ödem, 580
trombositopeni, 1138
trombositopenik purpura, 322, 373
trombotik purpura, 366
İdiyosenkratik (veya intrinsik) astma, 620
reaksiyon, 120
İdiyosenkrazi, 120
İdoksuridin, 315
İdrar kalsiyum/kreatinin oranı, 1165
pH'sinin değişmesi, 112
pH'sinin düşürülmesi, 284
retansiyonu, 739
tutamama (inkontinens) , 990, 1005
yolu infeksiyonları, 198
İdrarın asidleştirilmesi, 1371
kalevileştirilmesi, 283
İfosfamid, 344
İgE, 119
reseptörü, 1285
İgG, 322
İgM, 119
İğneleme (prick) testi, 200
İhtamol (Ichtyol), 331
merhemi, 331
İkameli detoksifikasyon, 844
İki allosterik durum, 87
durumlu reseptör modeli, 87
eksponensiyelli cebirsel fonksiyon, 39
hormonlu/bihormonal kontrolu, 1115
katına çıkma süresi ("doubling time"), 333
kompartmanlı dışarıya açık model, 38
kinetik, 60
-işlevli (bifonksiyonel) enzim sistemi, 1088
İkili (dual) yarar, 408
-çarpım (double product), 421
İkinci el duman, 1052
faz reaksiyonları, 42
kuşak antihistaminikler, 1292
kuşak kalsiyum antagonistleri, 392
kuşak nöroleptikler, 789
kuşak projestinler, 1224
kuşak retinoidler, 1360
İkinci liste, 147
sıra nöronlar, 954
ulak (DAG/ diasilgliserol, 82
İkincil (sekonder) direnç, 335
aldosteronizm, 592
karnitin eksikliği, 1379
hemostaz, 509
hemostazın bozulması, 538
hiperlipidemiler, 507
kanser gelişimi, 339
parkinsonizm, 936
İKr (hızlı İK, potasyum akımı), 439
İKs (yavaş İK), 439
İKur (çok hızlı İK), 439
İL-1, 621
İL-13, 621
İL-2 reseptörü, 367
İL-2, 358, 367, 1127
İL-25, 621
İL-3, 367, 873
İL-4, 367, 621, 873, 1127
İL-5, 621, 1127
İL-6, 873, 1127
İL-9, 621
İlaca bağımlı konstipasyon, 1434
bağlı Addison hastalığı, 1133
bağlı astma, 622
bağlı ülser riski, 877
yanıtı etkileyen faktörler, 91
İlacın ampirik seçilmesi, 165
çözünürlüğü, 21
dispozisyonu, 61
dozunun "titrasyonu", 989
geçirilgenliği, 10
intrinsik klirensi, 52
klirensi, 90
metaboliti, 40
plasebo etkisi, 102
seçiciliği, 76
tek doz verilmesi, 66
İlaç alerjisi, 118
alerjisinin klinik tipleri, 119
alternatifleri, 154
arama davranışı, 847
İlaç Bağımlılığı, 846

İlaç bültenleri, 153
direnci (rezistans), 335
dispozisyonu, 39
Endüstrisi İşverenler Sendikası, 153
etkileşimi, 93
etkisinin basamakları, 691
farmakodinamiğinde genetik faktörler, 130
formülerleri, 152
kanaması, 1210
kesilmesi sendromu, 397, 793
kombinasyonu, 359
İlaç Kötüye Kullanımı, 846
İlaç kullanımı hataları, 121
olarak kullanılan prostaglandinler, 1340
politikaları, 151
rezervuarı, 33, 36
salan stent, 366
sanayisi ile ilişkileri, 153
seçimi yöntemi, 867
seçimi, 359
kanserde, 359
uygulama konusunda pratik bilgiler, 30
İlaç Uygulama Yolları, 16
lokal, 16
sistemik, 16
İlaç ürünü, 3, 142
ve Tedavi Komiteleri, 152
besin etkileşmesi, 104
dışı tedavi seçenekleri, 154
ilaç etkileşmeleri, 89, 104
İlaçlar Arasındaki Etkileşmeler, 104
arasındaki geçimsizlik, 145
küratif, 294
süpresif, 294
İlaçların adları, 6
bağımlılık yapma potansiyeli, 867
jenerik ad, 6
kimyasal ad, 7
sahipli ad, 7
sahipsiz ad, 6
İlaçların Biyotransformasyonu, 40
İlaçların Dağılımı, 32
diyare oluşturmasında temel etkiler, 1426
ekstraksiyon oranı, 52
İlaçların Etki Mekanizmaları, 77
etki süresi, 68
İlaçların Etkisini Değiştiren Faktörler, 90
geçişi, 35
hepatik eliminasyonu, 52
İlaçların İtrahı, 53
iyonizasyonu, 12
kaynakları, 5
kusturma mekanizması, 1443
İlaçların Membranlardan Geçişi, 10
santral sinir sistemine geçişi, 34
sınıflandırılması, 6
İlaçların Toksik Tesirleri, 114
vazopresin salgılanmasına etkileri, 1267
hepatik klirensi, 51
İlaç-Reseptör İlişkisi, 80
İlaçsız değer, 73
İlaçtan temizlenen sanal kan hacmi, 51
İlave risk (added risk), 403
İlave etkili (hibrid) beta blokörleri, 478, 482
İleri yaşam desteği, 135
İletim bozulması, 443
İlk geçişte eliminasyon, 25, 52
hızı, 94
İlk-doz senkopu, 398
İloprost, 403
İltihabi reaksiyon, 115
İltihap mediyatörü sitokinler, 873
İltihap oluşumunda prostaglandin hipotezi, 871
İmatinib, 338, 352, 353
İmetit, 1286
İmidazolin İ1 reseptörleri, 399
İmidazolin türevleri, 1021
İMİG preparatları, 322
İmipenem, 213
İmipramin metabolizma yolakları, 808
İmipramin, 810
İmmün globülin G preparatları (İVİG), 322
İmmün gözetim ("immune surveillance"), 358
İmmün hastalıkları, 369
reaksiyon, 363
savunma mekanizmaları, 117
savunma sistemi, 365
İmmün Sistem Bozuklukları, 363
sistemin çalışmasının düzenlenmesi, 1173
sistemin uygunsuz etkinliği, 365
vaskülitlere bağlı romatizmal hastalıklar, 1135
yanıt, 363
antikor-aracılı, 363
hücre-aracılı, 363
yetmezlik hastalıkları, 373
yetmezlik sendromu (AİDS), 311
yetmezlik virusu (HİV), 315
İmmüniteye dayalı iltihap olayı, 119
İmmünoesey, 1247
İmmünofarmakoloji, 363
İmmünoglobülin E, 119
İmmünokompetans, 364
İmmünolojik antagonist, 354
İmmünolojik antagonist, 371
gebelik tanı testleri, 1247
replasman, 364
sataşma ("challenge"), 372
İmmünomodülatör etkiler, 1289
İmmünomodülatör İlaçlar, 363
İmmünopotansiyalizasyon, 364
İmmünopotansiyasyon, 364
İmmünopotansiyatör, 373
İmmünoprofilaksi, 279
İmmünoreaktif insülin, 1080
İmmünostimülan İlaçlar, 373
İmmünosüpresif etki, 1127
İmmünosüpresif ilaçlar, 364, 366
diğerleri, 366
İL-2'yi inhibe edenler, 366
purin /pirimidin sentez inhibitörleri, 366
sitokin genlerini baskılayanlar, 366
sitokin modülatörleri, 366
İmmünosüpresyon, 338, 364
İmmünoterapi (immünoterapötikler), 341
İmmünoterapi (kanserde), 357
adoptif, 357
aktif, 357
pasif, 357
İmmünotolerans, 364
İmpentamin, 1286
İmplant koyma, 29
İmplantasyon, 1210
İmplantlar, 1234
İmpotans, 1053
İmpromidin, 1286
İmpuls (dürtü) kontrol bozuklukları, 941
İmpuls aşırımı, 724
iletimi, 710
kalıbı (pattern) teorisi, 826
İmpulsif davranış, 667
İn vitro deney, 77
fertilizasyon, 1250
ilaç incelemeleri, 72
ilaç metabolizması incelemeleri, 48
pıhtılaşma testleri, 511
İn vivo deney, 77
incelemeler, 72
İnaktif prekürsör (öncül) ilaç, 40
İnaktive edici enzim polimorfizmi, 124
İnatçı (perseveratif) davranış, 667
İnce barsakta glikozid hidrolizi, 1429
İnce barsaktan kalsiyum ve fosfat absorpsiyonu, 1168
İnce hipodermik iğne (NovoFine, Unifine), 1092
İndandion türevi ilaçlar, 519, 520
İndanozolin, 1021
İndapamid, 381
İndinavir, 317
İndirekt antiviral etki, 321
yolak, 937
İndirgenme, 45, 47
İndirgenmiş demir, 1392
glutation (GSH) , 115, 646
İndolasetik asid türevleri, 887
İndoletilamin, 864
İndometasin, 887, 1336
İndoprofen, 886
İndükleme mekanizmaları, 50
İndüklenebilir nitrik oksid sentaz, 1126
İndüksiyon, 702, 704, 705
İnegy, 502
İnfantil beriberi, 1373
İnfeksiyon gelişmesinin kolaylaşması, 1140
İnfeksiyon Tedavisi, 157
İnfeksiyonlar, 1111
İnfeksiyöz mononükleoz, 313
İnfekte mantarımsı tümörler, 247
İnfektif endokardit, 197, 237
İnfestasyon, 302
İnfiltrasyon anestezisi, 717
İnfiltratif oftalmopati, 1155
İnflamatuvar akne, 222
barsak hastalıkları, 1138
genler, 621
kalın barsak hastalıkları, 372
myelinsizleyici polinöropatiler, 373
İnfliksimab, 893
İnfluenza (grip), 318
İnfluenza A H1N1 virusu, 318
İnfluenza, 312
virus A, 171
virus B, 171
virusları, 318
İnfundibulum, 684

İnfüzyon hızı, 55, 72
İngiliz Dernekleri Ortak Risk Öngörme Tabloları, 506
İnhalasyon, 17
anestezikleri, 694
İnhalasyonla ilaç uygulama, 30
İnhalatör, 17
İnhibin, 1061
İnhibitör titresi, 173
İnici ağrı–baskılama yolakları, 827
İnjeksiyonluk solüsyon, 17
İnjektör, 28
İnkretin-mimetik ilaçlar, 1098, 1104
İnme (hemipleji), 417, 530, 667, 737, 794, 1215
İnnovatif ilaç, 9
İnocybe, 984
İnokulum tesiri, 176
İnorganik fosfat sistemi, 599
nitrit iyonu, 423
iNOS, NOS-2, 1322
İnotropik sempatomimetik ilaçlar, 474
İnozipleks, 364
İnozitol 1,4,5-trifosfat), 82
nikotinat, 413
trifosfat (İP3), 78, 1081, 1410
İnozitol trifosfat (IP3), 1068
İnput nukleusları, 937
İNR, *bkz.* Uluslararası normallenmiş oran
İnsan Genomu Projesi, 123
insülini, 1091
interferonları (İFN), 374
koryonik gonadotropini, 1201
koryonik gonadotropini, 1246
kuduz immün globülini, 322
menopozal gonadotropini, 1246
normal immün globülini (HNIG, gama globülin), 322
normal immün globülini (İVİG), 322
normal immün globülini, 373
papillomavirusu, 171
immün globülini preparatları, 322
İnsektisidler, 993
karbamatlı, 993
organofosfatlı, 993
İnskripsiyon, 141
İnstabilite bozukluğu, 804
İnsülin, 1078, 913, 1079
analogları, 1093
Antidiyabetik İlaçların Klinik Farmakolojisi, 1106
aspart, 1093
aşırı salgılanması, 1116
baskılama (süpresyon) testi, 1080
çinko süspansiyonları, 1092, 1094
detemir, 1093
eksikliği, 1089
gereksinimini değiştiren faktörler, 1111
glarjin, 1093
glulisin, 1093
injeksiyon kalemi (NovoPen), 1092
lispro, 1093
nazal spreyi, 1092
preparatları, 1091
reseptör substratı–1 (İRS–1), 1084
reseptörü, 1083, 1084
rezistansı, 1097
salgılatıcılar (sekretagoglar), 1098
salıverilmesi, 1086
salıverilmesinin düzenlenmesi, 1082
sinyal transdükleme mekanizmaları, 1083
sinyalinin transdüklenmesi, 1084
tedavisinin yan tesirleri, 1094
türleri, 1090
yetersizliği, 1090
İnsülin/glukagon molar oranı, 1116
İnsülin/glukagon oranı, 1090
İnsülin'in injeksiyonu, 1092
İnsülin'in protein sentezini artırmasında (anabolizan etkisi), 1089
İnsülin'in temel etkileri, 1086
İnsülin–benzeri büyüme faktörleri (İGF), 1074
İnsülin–benzeri büyüme faktörü–I ve –II, 1080
İnsülin–benzeri etkinlik (insulin–like activity, İLA), 1080
İnsüline bağımlı olmayan alım (uptake), 1089
İnsüline bağımlı uptake, 1089
İnsüline duyarlılaştırıcılar, 1103
İnsülinemi, 1107
İnsülini'nin kimyasal yapısı, 1080
İnsülinin antiketojenik etkisi, 1090
İnsülinin etkileri, 1085
İnsülinle tedavinin esasları, 1109
İnsülinlerin karıştırılması, 1094
İnsülinoma, 1258
İntegre viral genom, 312
İntegrin "upregulation", 873
İntegrin molekülleri, 622, 873, 1126
reseptörleri, 337
İnterkalasyon, 330
İnterferojen ilaçlar, *bkz.* İnterferon İndükleyici İlaçlar
İnterferon alfa, 319, 357, 374
alfa-2a, 320, 357
alfa-2b, 320
beta, 374
beta-1a, 374
beta-1b, 374
gama-1b, 374
gama (İFN–g), 873
gama üretimi, 1126
gama, 367, 1173
İnterferon ilaçlar, 321
indükleyici ilaçlar
İnterferonlar, 364
İnteriktal dikenler (spayklar), 918
İnterkalasyon, 342
İnterkolikiüler (mid–koliküler) kesi, 735
İnterlökinler, ayrıca bkz. İL
İnterlökin-1 beta, 1318
İnterlökin–1, 1126, 1145
İnterlökin–2 (İL-2), 364, 366, 367, 1127, 1145
inhibe edenler, 366
İnterlökin–6, 873, 1127, 1145
İnterlökinler, 337, 1186
İntermedyolateral, 955
İntermitent klodikasyon, 412
pozitif basınçlı ventilasyon, 904
rejim, 279
tedavi rejimler, 273
İnternalizasyon, 1065, 1074
İnterselüler geçiş, 11
İnterstisyel pnömoni, 315
sıvı kompartmanı, 32
İntertrigo, 265
İntestinal invazif amibiyazis, 286
kalbindin, 1172
uyarıları, 1409
İntihar eden inhibitörler (suicidal inhibitors), 51
İntraabdominal infeksiyonlar, 197
İntraarteriyel injeksiyon, 28
İntraartiküler injeksiyon, 18
İntrafüzal kas lifleri, 726, 739
İntragastrik basınç, 732
İntrakardiak injeksiyon, 18
İntrakavernöz injeksiyon, 416
İntrakranyal basınç, 576, 732
self-stimulasyonu, 659, 684, 804, 868
yükselmesi, 580, 763, 1140, 1137
İntramüsküler immün globülin G, (İMİG), 322
injeksiyon, 29
İntranazal uygulama, 17
İntraperitoneal uygulama, 18
İntraplevral uygulama, 18
İntraselüler adezyon molekülü–1 (İCAM–1), 1126
sıvı, 32
İntraserebroventriküler injeksiyon, 671
İntrastriatal kolinerjik nöronlar, 936
İntratekal uygulama, 18
solüsyon, 17
İntrauterin (rahim–içi) araçlar, 1242
injeksiyon, 18
yalnız-projestinli araçlar, 1234
İntravajinal uygulama, 18
İntravenöz bolus, 28
genel anestezikler, 702
İgG preparatı (İVİG), 373
infüzyon, 28
injeksiyon, 28
intermitent uygulama, 515
lipid emülsiyonu, 138
pyelografi, 1267
sedatif, 704
İntrinsik (içsel) kinaz etkinliği gösteren reseptörler, 82
İntrinsik (içsel) sempatomimetik etkinlik (iSE), 478
İntrinsik faktör (İF) , 1386, 1398
-B12 vitamini kompleksi reseptörü, 895
İntrinsik koagülasyon kaskadı, 1319
kolinerjik ara–nöron şebekesi, 670
sinirler, 958
İntron, 79
İnvazif amipler, 286
barsak amibiyazisi, 287
enteropatojenler, 1436
İnvolüsyonel osteoporoz, 1185
İodofenpropit, 1286
İp uçları ("cues"), 853
İP3, 82
İpeka (ipekakuanha), 614, 1444
şurubu (TF), 136, 614
tozu, 614
İpratropium bromür, 629, 1000, 1003
İpsilateral nosiseptif refleksler, 735
İri endotelin, 1319
İrinotekan, 353
irritabl kolon sendromu, 1459
İRS–1, 1084
geni silinmiş fareler, 1085

İSİ (uluslararası duyarlık indeksi), 518
İskemi/reperfüzyon olayı, 645
İskemik inme, 530
İsolyte, 591
İsradipin, 392, 434
İstirahat (Go) dönemi, 335
İşgal oranı, 88
İşlenmiş antijen, 1127
  mRNA, 1063
İştah kesici (anorektik) etki, 666, 907
İticili injektör, 29
İtrah (atılma), 93, 94
  hızı, 112
İtrakonazol, 50, 264
İUA veya RİA, 1242
İvabradin, 436
İvermektin, 304, 305
İyatrojenik Cushing sendromu, 1139
  hava embolizmi, 647
  immün yetmezlik, 373
  K vitamini yetersizliği, 1363
  neoplazmalar, 369, 372
İyi Reçete Yazma Kılavuzu, 31, 154
İyod Basedow, 1160
  dengesi, 1147
  tentürü, 325
İyoda bağlı hipertiroidizm, 1161
İyodla indüklenen hipertiroidizm, 1160
İyodlu tuz, 1157
  yağ, 1157
İyodoforlar, 325
İyodokinol, 289
İyodoklorhidroksikin (kliokinol), 289
İyodotironin 5'–deiyodinazlar, 1151
İyodotirozil rezidüleri (MİT ve DİT), 1149
İyodotirozinlerin kenetlenmesi, 1149
İyodür (antitiroid etkisi), 1160
  girişini inhibe eden ilaçlar, 1162
  tedavisi, 1162
İyodürün iyoda dönüşümü ve organikleşmesi, 1149
İyon kanalı açıp–kapayan reseptörler, 957
  kanalları, 78, 652
  tuzağı olayı, 36
İyon–değişim (ion exchange) kromatografisi, 1090
İyonizasyon–etki ilişkisi, 714
İyonotropik reseptörler, 653
İzoaminil, 613
İzobol tekniği, 106
İzofan insülin (NPH insülin), 1093, 1094
İzofluran, 700
İzoflurofat, 987
İzokonazol nitrat, 264
İzole organlar, 72, 80
İzomerizasyon ve dehidrojenasyon, 1120
İzoniazid, 272, 675
  hepatiti, 274
  zehirlenmesi, 1376
İzoniazidin asetillenmesi, 94
İzopropil alkol, 326, 327
İzoproterenol (izoprenalin), 479, 1010, 1017, 1027
İzosorbid dinitrat, 468
İzotonik dehidratasyon, 586

-J-

JAK familyası, 1070
Jak/stat yolağı, 82, 351
JAK1, 1070
JAK3, 1070
Jalap, 1432
Javel suyu, 326
Jel, 29
Jelatin süngeri, 539
Jelatin, 552
  süngeri, 540
Jelatinler (Haemaccel), 551
Jeneralize anksiyete bozukluğu, 756, 759
  distoni, 947
  epilepsiler, 917
  myastenia, 992
  tutarıklar, 918
Jeneratör, attırıcı, 1060
Jenerik İlaçlar, 9
Jenital herpes simpleks infeksiyonu, 314
Jenitoüriner hastalıklar, 898
Jermisid etkinlik, 325
Jestoden, 1222, 1224
Jestonoron, 1203
Jestrinon, 1197
Jiardiyazis, 247, 290
Jigantizme, 1255
Jinekomasti, 263
JNK ve p38, 1070
JNK: Jun N-terminal kinaz, 1070
Juvenil osteoporoz, 1187
Jükstaglomerüler aparat, 1311, 1314

-K-

K (kappa) OP2 reseptörler, 682
K+ konduktansının artırılması, 830
  salıverilmesi, 1014
K+, H+ –ATPaz, 1414
K vitamini, 517, 547, 1361
  eksikliği, 538
  epoksidi, 1362
  günlük gereksinim, 1362
  siklusu, 518, 1362
K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri, 517, 545, 1362
  protein, 1172
K vitamininin antimetaboliti, 79
K1 vitamini (fitonadion), 1361
K2 vitamini (menakinon), 1361
Ka'nın hesaplanması, 15
Kabazitaksel, 351
Kabergolin, 943, 1260, 1259, 1035
Kaçak madde üretimi yapan laboratuvarlar, 856
Kademeli doz–etki ilişkisi, 72
Kadın prezervatifi, 1243
Kadınlarda alkole bağlı–olmayan siroz, 1137
Kadınların pelvik inflamatuvar hastalığı, 198
Kafa travması, 763
Kafaya maksimal elektroşok uygulanması, 920
Kafein, 904, 999
  sodyum benzoat, 906
Kahve, 98
Kainat reseptörleri, 676
Kainik asid, 675, 677
Kala azar hastalığı, 290
Kalamin, 330
  losyonu, 330
Kalbin elektrofizyolojisi, 438
Kalbin, 422
  art-yükü, 422
  ön-yükü, 422
  verimi, 1012
Kaleminin EKG'ye yansıması, 594
Kaletra, 270
Kalıcı bozukluk, 115
  kısırlık, 370
Kalıtım katsayısı, 123
Kalıtsal methemoglobinemi, 130
Kalidin (lizil-bradikinin), 1316
Kalikrein, 1318
Kalikrein–kinin sistemi, 1317, 1318
Kallozotomi, 933
Kalmodulin, 1067
Kalorijenik etki, 1014, 1153
Kalp durması (kardiyak arrest), 1015, 1025
Kalp glikozidleri (Dijitaller), 469
Kalp hastalığında risk faktörleri, 503
Kalp indeksi, 459
  kapakçığı protezi, 530
  verimi, 469
  yetmezliği, 459
    adaptif değişmeler, 462
    ADE inhibitörleriyle tedavi, 466
    ARB'lerle tedavi, 464
    dijitalle tedavi, 469
    diüretiklerle tedavi, 466
    fizyopatolojisi, 459
    ilaçlar, 459
    kompansasyon mekanizmaları, 461
    sınıflandırılma, 463
    vazodilatörlerle tedavi, 467
Kalp Yetmezliğine Karşı Kullanılan İlaçlar, 459
Kalpte beta$_1$–adrenerjik reseptörlerin kspresyonu, 1154
Kalpteki eksitabl hücre çeşitleri, 438
Kalsifediol (25–hidroksikolekalsiferol), 1174
Kalsifikasyon inhibitörü, 1179
Kalsinörin inhibitörleri, 366
Kalsipotriol, 1175
Kalsitonin geniyle–ilişkili peptid (CGRP), 680, 1176, 1316
Kalsitonin, 1165, 1167, 1170, 1176, 1184
Kalsitriol [1,25-(OH)2D3], 1171
Kalsiyotropik İlaçlar, 1165
Kalsiyum dengesi, 1166
  bağımlı proteaz, 645
  folinat, 347, 1403
  fosfat, 596
  homeostazı, 1165
  iyonu eksikliği, 596
  kanal blokörleri, 413, 435, 455
  kanalı türleri, 434, 693
    N tipi, 431
    P tipi, 431
    T tipi, 431
  klorür, 596
  levofolinat, 1403
  metabolizması, 1129
  polikarbofil, 1428
  pompası ("SERCA"), 725
  rezervuarı, 1165
  sensörü reseptörler familyası, 81

Kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları, 1323
Kamilofin dihkl, 1004
Kampotesin, 352
Kan basıncında üç fazlı değişme, 1304
Kan basıncının postüral homeostazı, 1033
Kan değiştirme, 138
içindeki dağılım, 32
kaybının düzeltilmesi, 552
merkezleri, 553
pH'si, 27
pıhtılaşması, 1362
sinüsoidleri, 56, 57
şizontosidleri, 294, 295
transfüzyonu reaksiyonu, 1295
transfüzyonu, 554
ürünleri, 549
Ürünleri Reçetesi, 148
Kanabinoid (CB) reseptörleri, 685, 863
CB1, 863
CB2, 863
Kanabinoiderjik nöromodülatör sistemi, 685
Kanabinoidler, 862
Kanama, 1016
Kanamalı hastalıklar, 537
Kan-beyin engeli, 35
Kan-BOS engeli, 35
Kanda fosfat düzeyi, 1090
retikülosit krizi, 1399
Kandaki alkol konsantrasyonu, 772
çözünürlük derecesi, 695
Kandidial lökoplaki, 260
Kandiyazis, 263, 265
Kanın fibrinolitik etkinliği, 1265
koagülasyonu, 1014
viskozitesi, 411
Kanrenon, 574
Kanser ağrıları, 842, 898, 924
Kanser ağrısının basamaklı tedavi, 842, 843
Kanser gelişmesi riski, 370
Kanser ilacı geliştirmek, 337
Kanser Kemoterapisi,332
Kanser tedavisinde kullanılan kombinasyonlar, 360
ABVD, 360
CAF, 360
CHOP, 360
CHOP-bleo, 360
CMF, 360
COPP, 360
FAM, 361
MACOP-B, 360
PVB, 361
VAMP, 360
Kanser türlerinde 5 yıllık sağkalım, 332
Kansere bağlı hiperkalsemi, 1339
Kaolin, 1438
Kaotik iletim kalıbı, 444
Kapalı kazeöz lezyonlar, 272
Kapasitasyon, 1209
Kapasitatif Ca^{2+} kanalları, 430
Kapasite ile kısıtlı eliminasyon, 52
Kapiler endotelini zedelemeleri, 1035
Kapiler permeabilite, 1314, 1287
Kapiler sızma sendromu, 358, 550, 374
Kapiler tomurcuklar, 337
Kaplanmış çukurlar, 1075
veziküller, 1075
Kappa (K) (OP2) reseptörler, 829
Kapreomisin, 277
Kaprilik asid, 266
Kapsaisin, 680, 723, 1287, 1316
Kapsazepin, 680
Kapsül, 17, 24
Kaptopril, 402, 465
Karaciğer absesi, 286
amibiyazisi, 287, 288
fonksiyon testleri, 498
glikojeni, 1088
hastalıkları, 96, 1137
hücre kordonları, 56
kanseri, 1199
mikrozomal enzimleri, 48
sirozu, 579
transplantasyonu, 367, 368
tümörü, 1199
Karaciğerde glukoneojenez, 1125
lipoproteinlerin sentezi, 1211
Karaciğerden eliminasyon hızı, 51
safra, 56
Kararlı duruma, 68
erişme hızı, 70
erişme süresi, 70
Kararlı durumdaki konsantrasyon, 71
Karasinekler, 309
Karayolları Trafik Yönetmeliği, 773
Karbakol, 982, 991
Karbamatlı insektisidler, 995
Karbamazepin, 274, 798, 820, 824, 923, 924
Karbanolat, 995
Karbapenem, 213
Karbaril, 309, 987, 995
Karbenisilin, 201
Karbetapentan, 613
Karbidopa, 940
Karbimazol, 1159
Karbinoksamin, 1292
Karbofuran, 995
Karboksipenisilinler, 183, 194
Karbon dioksid karı, 291, 642, 647
Karbon donörü, 1401
Karbon monoksid (otakoid), 1325
Karbon monoksid, 43, 98
diffüzyon testi, 346
zehirlenmesi, 647
Karbondioksidle doyurulma (karbonasyon), 714
Karbonik anhidraz enzimi, 569, 1409
inhibitörleri, 566
Karbonik asid-bikarbonat sistemi, 599
Karboplatin, 350
Karboprost (15-metil PGF2alfa), 1340
Karboprost, 1279, 1280
Karbosistein, 616
Karbutamid, 1097
Kardeş kromatid değiş-tokuşu, 116
Kardiovertör-defibrilatör, 457
Kardiyak beriberi, 778
M2 reseptörler, 964
toksisite, 340
Kardiyojenik şok, 551, 1018
Kardiyomyopati, 334
Kardiyoprotektif etkinlik, 484
Kardiyoselektif beta-blokörler, 481, 483
ilaçlar, 477
Kardiyovasküler risk faktörleri, 405
Kardiyoversiyon, 457
Karın krampı, 1004
Karın-içi infeksiyonlar, 247
Karıştırıcı faktörler, 97
Karma bipolar hastalık, 802
Karma etkili sempatomimetik ilaçlar, 1019
fonksiyonlu oksidazlar, 42, 44
hiperlipidemi, 506
infeksiyonlar, 245, 303
lente insülin, 1094
Karmaşık (kompleks) kısmi tutarıklar (temporal lob tutarıkları), 917, 918
Karmaşık asid-baz bozuklukları, 601
Karmustin, 344, 345
Karnitin, 1378
asetil transferaz I, 1116
palmitoiltransferaz I (CPT I) enzimi, 1090
Karnofsky performans skalaları, 335
Karotenoidler, 1354, 1355
Karsinoid krizi, 543
sendrom, 1299
tümör, 1307, 1319, 1339
Karsinojenik (onkojenik) etki, 116, 333
Karsinojenik maddeler, 117
Karşılaştırma tabanı (comparator), 103
Karşılıklı iletişim kurma ("crosstalk"), 337
Karteolol, 485
Kartikain (artikain), 721
Karvedilol, 475, 478, 485
Kas glukoz uptake'i, 1086
Kas iğciği, 711
aferentleri, 726, 735
iskelet kaynaklı spazmlar, 736
spastisitleri, 738
taban plağı, 724
tipi (NM) nikotinik reseptörler, 724
tonusunun supraspinal kontrolu, 736
yapıcı-body builder etki, 1201
Kaskara sagrada, 1430
Kaspas 3, 337
8, 337
9, 337
Kaspazlar, 1323
Kaspofungin, 260, 262
Kastrasyon, 1194
Kaşe, 17
Kaşık, 144
Katabolik etki, 1125
faz, 1078
Katakalsin, 1176
Katalepsi, 782, 784
Katarakt ve retina zedelenmesi, 647
Katartik sendromu, 1434
Katartikler (müshiller), 137
Katekolaminler, 1007, 1008, 1009, 1062
kardiyovasküler etkileri, 1013
Katekol-O- metil transferaz (KOMT), 969
Kateter koyma, 990
Kathepsin G, 1312
Katin, 907
Katkı maddeleri, 98

Katyonik deterjanlar, 324, 328
nokta, 986
proteinler, 622
transportörler, 53
Katz, 101
Kaviter lezyonlar, 272
Kavşak-aşırı (transjunctional) aşırım, 968
Kavşaklar, 956
nöroefektör, 956
Kaz derisi, 836
Kazanılmış immün yetmezlik sendromu, 373
tolerans, 853
Kazantranol, 1432
Kemiğe-özgül alkalin fosfataz, 1165
Kemiğin yenilenmesi ("remodelling"), 1165
Kemik dansitesi azalması, 1052
dansitometrisi, 1129
dokusunun temel özellikleri, 1165
Kemik iliği baskılanması, 232, 342, 893
transplantasyonu, 374
yetmezliğine bağlı anemiler, 1384
Kemik matriksinde azalma, 1125
mineral dansitesinin düşüklüğüne dair kanıtlar, 1179
mumu, 541
rezorpsiyonu, 1165, 1172, 1336
turnover'i (remodeling), 1154, 1168
tümörleri, 332
ve eklem infeksiyonları, 198
Kemiklerde demineralizasyon, 1111
Kemiklerin gelişmesinin bozulması, 1370
mineralizasyonu, 1172
Kemokinler, 364, 621
Kemoprofilaksi, 176, 279
Kemoprofilaksi, 279
Kemoreseptör stimülasyonu, 644
Kemoreseptör tetikleyici bölge (KTB/CTZ), 1442
Kemotaktik etki, 873
Kemoterapi (kanser), 338
adjuvan, 338
kemo-radyoterapi (eş zamanlı), 338
neoadjuvan, 338
Kemoterapi, 4, 157
Kemoterapinin ana ilkesi, 157
kanser tedavisindeki yeri, 338
Kemoterapötikler, 4
kombinasyonları, 360
seçimi, 165
Kendi-kendine tedavi, 148
Kendine-verme (self-administration) testi, 867
Kenetlenme olay, 941, 1158
Kenetsizlenme, 1075
Kenodezoksikolik asid, 1455
Kenodiol (kenodezoksikolik, 1458
Kepek, 1428
Keratolitik etki, 328, 330
Keratomalasi, 1357
Kernikterus, 1364
Kesilme ("withdrawal") dönemi, 861
kanaması, 1214
sendromu, 487
tardif diskinezisi, 792
Ketamin hidroklorür, 676, 705
Ketanserin, 1310
Ketiapin, 791, 821
Ketoasidoz, 1096
Ketojenez, 1086
Ketojenik hormon, 1116
Ketokonazol, 50, 290, 262, 1143
Keton cisimleri, 920, 1090
Ketonemi, 1090
Ketoprofen, 886
Ketorolak trometamol, 888
Keyif artması ("high"), 861
Khat, 865
tipi bağımlılık, 856, 865
Kıllanma, 1194
Kınakına alkaloidler, 297
Kırılmasız baz modifikasyonu, 115
Kırmızı hücre serisi, 1404
Kırmızı reçete, 835
Kısa duyusal nöronlar, 958
etkili insülin preparatları, 1093
intermitent rejimler, 279
periyodlar (pulslar), 1210
süreli dışa-yönelik potasyum akımı, 440
Kısırlık, 881, 1225
tedavisi, 1250
Kısmi (parsiyel) epilepsiler, 917
Kışkırtılmış kortikal potansiyeller, 692
Kıvrım diüretikleri (Na+-K+-2Cl- simportu inhibitörleri), 570
tiazidlerle kombinasyonu, 572
Kız çocuklardaki bünyesel erken puberte, 1226
aberrant büyüme durumları, 1217
Kızamık, 322, 1358
Kızamık, kızamıkcık, kabakulak aşısı, 312
Kızamıkçık, 322
Kilo azaltılması, 406
fazlalığı, 914
Kilo Kaybettiren İlaçlar, 903, 910
Kilomikron, 493
kalıntısı, 493
Kimaz, 1312
Kimyasal ablasyon, 356
antagonizma, 105
karsinojenezis, 116
kindling, 862
pnömoni, 1137
sataşma, 41
savaş, 987
tepkime (reaksiyon), 84
ulak, 78
Kinagolid, 1259, 1260
Kinakrin, 291
Kinapril, 465
Kinaz inhibitörü proteinler, 336
kaskadı, 82, 1090
Kinazlarla-ilişkili membran reseptörleri, 336
Kindling, 918
Kinidin, 125, 448
senkopu, 449
Kinin peptid reseptörleri, 1317
Kinin peptidler, 1316
Kinin sülfat, 297
idiyosenkrazisi, 298
Kininaz II, 1312
Kininin alternatifleri, 297
Kinolinik asid, 677
Kinurenin, 1375
Kirallik (kiralite), 100
Kiskalat, 676, 677
Kistik fibrozis, 1366
hidatid hastalığı, 304
Kişisel (k) tedavi, 154
Kitle etkisi yasası, 33
Kitle oluşturan laksatifler, 1427
Kitre zamkı (tragacanth), 1428
Kivexa, 270
KKH, *bkz.* Koroner kalp hastalığı
Kladribin, 348
Klamidia pnömonisi, 219
Klamidya grubu mikroorganizmalar, 171, 225, 227
Klaritromisin, 220, 277, 1448
Klasik hemofili, 1197
Klastojenler, 115
Klavulanik asid, 195
Klebsiella pneumoniae, 169
pnömonisi, 253
Klidinium bromür, 1003
Klindamisin, 221, 222, 297, 299, 300
Klinik deneme, 7
etkililik göstergeleri, 174
farmakoloji, 5, 150
kür, 295
rehberler, 151
Kliokinol, 266, 331
Klirens, 70, 90
kavramı, 55
KLkr değerinin hesaplanması, 61
Klobazam, 753, 927
Klobetazon butirat, 1132
Klobutinol hidroklorür, 613
Klofarabin, 349
Klofazimin, 277, 278
Klofedianol hidroklorür, 613
Klomifen sitrat, 1227
Klomipramin, 811, 948
Klon oluşturma, 119
Klonazepam, 613, 926, 931, 932, 947, 948
Klonidin, 399, 844, 866, 1022, 1028, 1254
Klonidin-benzeri etki, 1035
Klonik kasılma ("kicking"), 836
konvülsiyonlar, 903
tutarıklar, 917, 918
Klonor, 307
Klonunun proliferasyonu, 363
tetiklenmesi, 363
Klonus, 739
Klopidogrel, 525, 533
Klor, 324, 326
çekimi, 326
Kloral hidrat, 764
Klorambusil, 344, 370
Kloraminler, 326
Klorazepat, 753, 926
Klordiazepoksid, 737, 752
Klorfeniramin, 1292
Klorfenoksamin, 1292
Klorfentermin, 907
Klorfenvinfos, 994
Klorheksidin, 329
Klorjilin, 815
Klorkinaldol, 331

Klorlanmış kireç, 326
su, 1399
Klorlu–fluorlu hidrokarbonlar, 638
Kloroforlar, 326
Kloroform, 701
Klorokin, 288, 295, 296, 299, 892
Klorokine-rezistan falciparum sıtması, 297, 300
P. falciparum, 296
Klorokrezol, 327
Klorpromazin, 784
Klorpropamid, 1100
Klortalidon, 381
Klorür kanal aktivatörü, 1433
kanalı, 565
kayması, "chloride shift", 642
Klorzoksazon, 737
Klotrimazol, 264
Klozapin, 790, 1306
Km sabiti, 60
Ko- transmiter, 979
Ko-agonist, 676
Koagülasyon faktörlerine karşı antikorlar, 539
Koagülasyon inhibitörü, 511
Koagülopati, 555
KOAH, *bkz.* Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KOAH'ta 1. ve 2. basamak tedavi için kullanılan ilaçlar, 638
Ko-amoksiklav, 196, 270
Kobalamin, 1396
Kobalt atomu, 1396
Ko-beneldopa, 940
Kodal anestezi, 717
Kodein, 611, 831, 836, 1437
fosfat, 612
Ko-dominant kalıtım, 123
Koenzim A, 1378
Ko-enzim ve kofaktör görevi, 1347
Ko-fluampisil, 270
Kognitif fonksiyonlar, 667
Kohort çalışmaları, 120
Kokain, 722, 1007, 1028
salvosu, "binge", 854
tipi bağımlılık, 856, 860
Kokaine tolerans, 861
Kokanserojenler, 116
Ko-kareldopa, 940
Koksidioidomikozis, 261, 265
Koku körlüğü, 130
Kolagog ilaçlar, 1457
Kolajen kaybı, 1130
sentezi, 1370
Kolajenaz, 1124
Kolaylaştırılmış diffüzyon, 12
Kolekalsiferol (D3 vitamini), 1169
Kolera toksini, 1334
Koleretik ilaçlar, 1456, 1457
Kolesevelam, 501
Kolesistokinin (CCK), 685, 913, 1283, 1410, 1457
oktapeptid (CCK-8)
Kolesistopati, 1218
Kolestatik sarılık, 1199, 1240
Kolesterol, 490
absorpsiyonu, 502
düşük dansiteli, 490
esteraz, 1120
geri transportu, 496
sentezi basamakları, 496
total (T-k), 490
yüksek dansiteli, 490
Kolestipol, 501
Kolestiramin, 137, 1438, 1458
Kolfoseril palmitat, 616
Kolik asid, 1465
Kolin, 668
asetiltransferaz, 959
esterleri, 982, 983
sentezi, 1401
transportörü, 668
Kolinerjik "rebound" sendrom, 793
alt- bölüm, 954
bulbospinal yolağı, 670
etkinliği azaltan ilaçlar, 936
kriz, 992
nöronlar ve yolaklar, 669
reseptörler, 668
tipleri, 963
sempatik lifler, 975
sinaps veya kavşaklar, 956
sistem, 959
Kolinomimetik ilaçlar, *bkz.* Parasempatomimetik ilaçlar
Kolistimetat sodyum, 248
Kolistin (Polimiksin E), 248
sülfat, 249
Kollajenler, 337
Kolloid gümüş (Collargol), 330
Kolloidal bizmut bileşikleri, 1419
solüsyonları, 551, 1392
Kolon kanseri riski, 915
Kolonda polipozis ve kolorektal kanser, 876
Kolon-dışı şekilleri,, 286
Koloni stimüle edici faktörler, 357, 363, 621
Koloni stimüle-edici faktör-1 (CSF-1), 873
Kolonik amibiyazis, 288
Kolonizasyon, 176
Kolorektal kanserin önlenmesi, 898
Kolşisin, 894
Koma, 741
Kombinasyon anestezileri, 706
tipi haplar, 1235
tipi uygulama, 1232
Kombinasyonlar, 270
Kombine estrojen ve projestin preparatları, 1213, 1225
hormonal kontraseptif preparatları, 1231
içeren vajinal halkalar, 1234
levodopa müstahzarları, 940
tedavi, 318
Kompetitif antagonist, 86
antagonizma, 88
Kompleman-aracılı reaksiyonlar, 119
Komplemanın birinci komponentinin inhibitörü (C1 inhibitörü), 1319
KOMT (katekol-O-metiltransferaz), 970, 1020
Konağın (organizmanın) özellikleri, 116
Konak hücresinin kinazları, 313
Kondrotoksik etki, 880
Konduktans, 712
Konflikt, 743
Konjenital adrenal hiperplazi sendromları, 1121, 1134
adrenal hiperplazi, 1133
adrenojenital sendrom, 1134
kalp defektleri, 416
kalp hastalığı, 1340
over disjenezi (Turner sendromu), 1216
repolarizasyon bozukluğu, 439
Konjestif kalp yetmezliği, 401, 402, 423, 551, 574, 578, 1025
derecesi, 464
Konjonktiva hiperemisi, 1028
Konjonktivaya uygulama, 17
Konjügasyon olayları, 47, 48, 164
Konjüge estrojen karışımı, 1212
estrojen preparatları, 539
estrojenler, 1216
Konkanavalin A, 1075
Konsantrasyon gradiyenti, 14
profili, 65
Konsantrasyona-bağımlı kinetik, 173
Konsantrasyon-etki ilişkisi, 72
Konsantrasyon-yanıt ilişkisi, 85
Konsantre eritrosit süspansiyonu, 555
Konstipasyon (kabızlık), 1423
Kontradaptasyon ("counteradaptation"), 851
Kontraktür, 727
Kontraseptif etkinin mekanizmaları, 1237
Kontraseptifler, 1232
kullanımdaki etkililik, 1232
teorik etkililik, 1232
ve kanser, 1240
Kontrol noktaları, 336
noktası 1, 336
noktası 2, 336
Kontrollu hipotansiyon, 427, 1054
ventilasyon, 707
Konvülsiyon, 296
yapıcı ilaçlar, 903
Kopma, 45, 47
Koprin, 984
Kor pulmonale, 473
Korbadrin, 1021
Kore (koreiform diskinezi), 941, 948
Koreoatetoz, 948
Korinantin, 1039
Kornea ülseri, 1140
Koroner anjiyoplasti, 529
baypas, 529
çalma (coronary steal) olayı, 421
hastalığı riski, 915
kalp hastalığı (KKH), 490, 504, 1215
kalp hastalığı riski, 10 yıllık, 503
kalp hastalığı risk kategorileri, 504
tromboliz, 533, 535
Korrin, 1396
Korsakoff psikozu, 1373
Korteks atrofisi, 1129
Kortikal teori, 917
Kortiko-retiküler teori, 917
Kortikosteroid antagonistleri, 1119
Kortikosteroid bağlayan globülin (KBG), 1064, 1122
Kortikosteroidler, 1119, 626
Kortikosteroidlere bağlı glokom, 130

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar ve sodyum tutucu güçlerinin karşılaştırılması, 1131
Kortikotropin (ACTH), 1144, 1246
çinko hidroksid süspansiyonu, 1145
injeksiyonluk solüsyonu, 1145
salıverici hormon (CRH), 913
Kortizol, 1120, 1121, 1122
miktarı, 1122
yetersizliği, 1125
Kortizon, 1124, 1130, 1133
asetat, 1130
Koruyucu enzimler, 115
reseptör, 322
Koryogonadotropin alfa, 1246
Koryokarsinoma, 332
Koryonik gonodotropin, 1210, 1249
Ko-stimülatör ligand molekülleri, 366
reseptörleri, 366
Koşullandırılmış tolerans, 853
Koşullandırma deneyi, 853
Kotinin, 1044
Ko-transmiterler, 652, 954, 967
Ko-trimoksazol, 256, 257, 270, 290, 291, 297
Kovalent modifikasyon, 102
Kozal (nedene-dönük) profilaksi, 295
Kozalite araştırılması, 122
Kök hücre nakli, 334
Kök hücreler, 1404
Köpük hücreleri, 491
Körükleyici (promoter) bölge (kısım) , 1072, 1073
Körükleyiciler (promoters), 116
Kötüye Kullanılan Maddelerin Kaynağı, 851
Kötüye kullanılma, 747
KRAS geni, 354
Kreatin fosfokinaz, 732
Kreatinin düzeyi, 498
klerensi, 235
klirensinin (KLkr) hesaplanması, 61
Kreozot, 327
Kretinizm, 1153, 1154, 1156, 1163
Krezoller, 327
Kriminel davranış, 667
Kripta epitel hücresi, 1424
Kriptik reseptörler, 1075
Kriptokokal menenjit, 263
Kriptokokozis, 265
Krisantaspas (asparajinaz), 355
Kristal polimorfizmi, 21
regüler insülin, 1091
şekli, 21
viyole, 330
Kristalize penisilin G, 985
Kristaloid solüsyonlar, 551
Kritik periyod, 117
Krizantemik asid, 309
Krizofanik asid, 1431
Kromafin hücreler, 955
Kromatid kırılması, 115
Kromograninler, 955, 965
Kromomembrin A fraksiyonu, 965
Kromozom 15'teki kalıtsal bozukluk, 1256
Kromozomal mutasyon, 164, 234
Kronik ağrı, 841
aktif hepatit, 1137
aluminyum intoksikasyonu, 1418
bakteriyel göz iltihapları, 1136
böbrek yetmezliği, 579, 1168, 1315
böbrek yetmezliğine bağlı anemi, 1406
bronşit, 227
bronşitin akut alevlenmeleri, 197
demir zehirlenmesi, 1394
ergot zehirlenmesi (ergotizm), 1036
hepatit B, 317, 320
tedavisi, 321
hepatit C, 317, 319, 321
kanser ağrısı, 718
konstipasyon, 1434
lenfositik lösemili hastalar, 322
mikrobik dermatitler, 1135
miyeloid lösemi, 355
mukokütanöz kandidiyazi, 263
myeloid lösemi (KML), 352
obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 619, 623, 638, 904, 1051
oklüzif arter hastalıkları, 411
pankreatit, 1299
red reaksiyonu, 365, 367
tiroidit (Hashimoto tiroiditi), 1155
vitamin zehirlenmesi (hipervitaminoz), 1358
yağ malabsorpsiyonu sendromu, 1366
yorgunluk sendromu, 823
zayıflatıcı hastalık, 1201
Kronikleşmiş olgu, 280
Kronolojik yaş, 93
Krotamiton, 310
Krup, 636
Kryopresipitat, 544
Ksantin oksidaz (XO) , 46, 645, 895
Ksantin, 895
Ksenobiyotikler, 45, 114
tarafından histamin salıverilmesi, 1289
Kseroftalmi, 1357
Ksilometazolin, 1021
Kuazepam, 753
Kuduz virusu, 312
Kuinupristin/dalfopristin, 223, 224
Kulak damlası, 17
Kullanım talimatı (İnstrüksiyon), 144
Kullanıma-bağımlı blok, 431
Kullanımdaki etkililik, 1232
Kumamoto çalışması, 1111
Kumarin türevleri, 519
Kurtarma" ("salvation") tedavisi, 347, 358, 368
Kuru beriberi, 1373
Kuru demir sülfat, 1392
Kuruluşun belirteçleri, 151
Kurutulmuş faktör VIII, 545
Kurutulmuş faktör XIII, 546
Kurutulmuş fibrinojen, 545
Kusma, 1442
merkezi, 1442
Kusturma, 136
Kuş gribi ("avian flu"), 318
Kutunun kaçlığı, 142
Kuvantal doz, 72
doz-etki ilişkisi, 73
salıverilme, 960
Kuvantum, 724
Kuvartana sıtması, 294
Kuvaterner amin türevleri, 1002
Kuzey Karelia Projesi, 503
Küçük cerrahi girişimler, 705
Küçük hücreli akciğer kanseri, 332
Küçültme (debulking), 359
Kükürt, 266, 331
Kükürtlü amino asidler, 1375
lökotrienler (sisteinil lökotrienler), 1341
merhem, 310
Küme ("cluster") başağrısı, 1038, 1039, 1309
Kümülatif normal eğri, 74
toksik etkileri, 338
Kür (tam şifa), 332
Kür (tedavi programı), 287
Kürar-benzeri etki, 728
Küratif ilaçlar, 294
Kütle korunum ilkesi, 84
K-vitaminine bağımlı proteinler, 517

-L-

L tipi heterooligomerik kalsiyum kanalı proteini, 432
L tipi kalsiyum kanalları, 431
Labbaraque solüsyonu, 326
Labetolol, 478, 1039
Lakosamid, 928
Laksatif – Pürgatif İlaçlar, 1423
alışkanlığı, 1434
pürgatiflerin sınıflandırılmaları, 1432
Laktasyonun inhibisyonu, 1238
önlenmesi ve kesilmesi, 1260
Laktatlı Ringer solüsyonu, 591
Laktik asid, 554
düzeyi, 1014
Laktik asidoz, 318, 1114
Laktitol monohidrat, 1429
Laktuloz, 1429
Lamel, 991
Lamina terminalis'in organum vaskulozumu, 1262, 871
Lamivudin (3TC), 317, 318, 321
Lamotrijin, 820, 920, 927
Lanreotid, 357
asetat, 1256
Lansoprazol, 1414, 1415
Lapatinib, 353
Larenks ödemi, 1014
L-arjinin, 1322
Laron cüceliği, 1255
Larva migrans, 302
Lasidipin, 392, 394, 434
Lassa ateşi, 319
virusu, 171
Latanoprost, 991, 1340
Latent tempocu odaklar, 438
Lateral parabrakiyal nukleus (LPBN), 912
tegmental alan, 660
tegmental noradrenerjik sistem, 661
Latince kısaltmalar, 145
Laudanozin, 728
Lavman, 17
Layşmanisid etki, 289
LD50 (ortanca letal doz), 74
L-dopa'nın metabolizması, 935
Leflunomid, 370, 893

Legionella pneumophila, 170
infeksiyonu, 243
Leishmania donovani, 261, 290, 291
infeksiyonları, 289
tropica, 290, 291
Lenalidomid, 341, 355
Lenfadenopati, 924
Lenfokinler, 357
Lenfolitik etki, 356, 369, 1127
Lenfosit immün globülini, 373
Lenfositler, 1127
Lenfositoz, 1128
Lenfotoksin, 357
Lenograstim, 374
Lensin refraksiyon hataları, 1005
Lente insülinler, 1092
Lepirudin, 516
Lepra tedavisi, 281
Leptin, 913
reseptörleri, 913
Leptospira, 171
Leptospiroz, 198, 227
Leptotrichia buccalis, 170
Lerkanidipin, 392, 394, 434
Letrozol, 356
Levamizol, 304, 364, 373
Levetirasetam, 929
Levobunolol, 485, 486
Levobupivakain, 721
Levodopa, 938
tedavisi, 1375
Levodopanın dopamin'e dönüşümü, 939
Levodropropizin, 613
Levofloksasin, 252, 278
Levofolinat, 1403
Levokabastin, 1292
Levopropoksifen, 613
Levosetirizin, 1292
Levotiroksin sodyum, 1155, 1156, 1157
Lewis'in üçlü yanıtı, 1287, 1318
Lezyon içine uygulama, 18
Libido, 1194
Lidokain (Xylocaine), 450, 720
Lieberkühn kripta hücreleri, 1424
Ligand, 80
bağlama, 83
Ligandla açılıp kapanan katyon kanalları, 962
çalıştırılan iyon kanalı, 83
Limbik serotonerjik hipoaktivite, 667
Limbik sistem, 665, 918
yapıları, 796
Lineer peptidoglikan zincirleri, 159
Linestrenol, 1224
Linezolid, 217, 223
Linkomisin, 222
Linkozamid Antibiyotikler, 217, 221
Linoleik asid, 1329
Lipid A, 159
Lipid antioksidanı, 1354
hidroperoksidler, 115
metabolizması, 492
peroksi radikaller, 115
peroksidasyonu, 645, 1365
rejimi, 1078, 1089
-su partisyon katsayısı, 10, 40
Lipidde çözünür hormonlar, 1059
Lipiodol Ultrafluid preparatı, 1157
Lipoatrofi, 1096
Lipodistrofi, 1096
sendromu, 317
Lipofilik misel, 56
Lipofiliklik, 10
Lipohipertrofi, 1096
Lipokortin (makrokortin), 1329
Lipokortin 1, 1126, 1329, 1342
Lipoksijenaz ürünleri, 372, 1340
5-lipoksijenaz, 1341
aktive edici protein (FLAP), 1341
Lipoliz, 1014, 1086, 1116
Lipom, 1096
Lipoprotein (a) [Lp(a)], 491, 495
fraksiyonları, 492
Lipoprotein lipaz, 493, 1089
reseptörleri, 492
sentezini azaltan ilaçlar, 496
Lipoprotein, 493
çok düşük dansiteli, 493
düşük dansiteli, 493
orta dansiteli, 493
tipleri, 493
yüksek dansiteli, 494
Lipozomal amfoterisin B, 261
dokorubisin, 345
Lippes spirali, 1242
Lipresin, 1266
Liraglutid, 1105
Litik durum, 535
Litokolik asid, 1458
Litotripsi, 1458
Lityum, 798, 816, 824
akut toksik tesirleri, 819
kesilmesi, 819
Liyotironin sodyum, 1155, 1156
Lizerjik asid, 1034
Lizin antimetaboliti, 542
8-lizin vazopresin, 1261
Lizinopril, 465
Lizol, 327
Lizozom membranı, 1126
stabilizasyonu, 874
Lizozomlar, 1126
Lizurid, 943, 1035
Loa loa, 302
Lobelia inflata, 1049
Locus coeruleus, 660, 828
Lofeksidin, 844
Log doz-etki ilişkisi, 73
Log konsantrasyon-etki, 73
Log plazma konsantrasyon–zaman grafiği, 60
eğrisi, 37
Lokal anestezi şekilleri, 717, 721
Lokal Anestezikler, 710
Lokal anesteziklerin kombinasyonu, 716
adrenalin, 716
felipresin, 716
fenilefrin, 716
levonordefrin, 716
noradrenalin, 716
ortalama süresi, 716
yapıları, 714
Lokal etki, 116
fibrinoliz, 531
hemostatikler, 539, 541
hormonlar, 1283
lezyonlara bağlı epilepsiler, 933
osteoporoz, 1185
reaksiyon, 340
uygulama yolları, 16
Lokomotor duyarlılaşma, 868
Lomefloksasin, 252, 254
Lomustin (CCNU), 344, 345, 361
Loperamid, 1437, 838
Lopinavir, 317
Lorakarbef, 208
Loratadin, 1292
Lorazepam, 753
Loroyl tetrapeptid (LTP), 374
Lovastatin, 498
Lökopeni, 1386
Lökosit konsantratlar, 551
Lökotrien reseptörleri, 1341
reseptör blokörleri, 1343
Lökotrienler, 372, 1127, 1340
Lökovorin (folinik asid) ile kurtarma, 1403
Lösemi, 232
LSD, 864, 865
bağımlılığı, 865
L-sitrülin, 1322
LTA4: glutation S-transferaz enzimi, 1341, 1342
LTA4-sentaz enzimi, 1342
L-tipi kalsiyum kanalları, 1323
L-triptofan, 747, 821, 824
Lubiprostan, 1433
Lubrikanlar (kaydırıcılar), 1426, 1427
Lugol solüsyonu, 1160
Lumefantrin, 301
Luminal amibisid, 288
Lupus antikoagülanı, 539
benzeri sendrom, 893
sendromu, 402
Luteinleyici hormon (LH), 1246
Luteolitik etki, 1336
prostaglandinler, 1340
Luteotrop hormon, 1259
Lutropin alfa, 1246
Lüteinleyici hormon preparatları, 1249

-M-

M (mü) OP3 reseptörler, 682
M. avium kompleksi (MAC), 272
Mab, *bkz.* monoklonal antikor
MAC infeksiyonları, 220, 277
MAC, M. avium kompleksi, 272
Macula densa, 563
hücreleri, 1311
Madde bağımlılığı, 846, 850
Madde bağımlılığında kişisel zarar, 855
sosyal zarar, 855
tedavi, 866
Madde kötüye kullanımı, 846
ile mücadele, 856
kullanıma yatkınlık, 850
48/80 maddesi, 1285
Mafenid asetat, 331
Magaldrat, 1417

Magnezyum bileşikleri, 1417
iyonu eksikliği, 596
karbonat, 1417
oksid ve hidroksid, 1417
sitrat, 1428
sülfat, 456, 1428
trisilikat, 1417
Majistral formülasyon, 141
ilaç, 141
reçete, 141
Majör depresif bozukluk, 801
Majör depresyon, 661, 665, 822
Majör histokompatibilite kompleksi (MHC), 119, 365
nörotransmiterler, 954
MAK, *bkz.* minimum alveoler konsantrasyon
Makrobesleyiciler, 1347
Makrofaj migrasyon inhibitörü faktör (MİF), 1126
Makrofajlar, 276
Makrokortin (lipokortin 1), 1127
Makrolid Antibiyotikler, 217
Makropartikül, 27
Makrositik anemi, 1384, 1386
Makula dejenerasyonu, 1371
Makula densa, 1312
Malabsorpsiyon, 1364
durumları, 22
sendromları, 107, 1363, 1386
Malarone, 270, 296, 299, 300
Malarya, *bkz.* Sıtma
Malation, 309, 987
Malformasyon, 117
yapıcı etki, 117
Malign hipertermi, 733, 740, 899
otitis eksterna, 1111
tersiyana sıtması, 294
tümörler, 1138
ve kas rijiditesi, 131
Malignite ile ilişkili humoral hiperkalsemi, 1187, 1179
Malonil-Ko A, 1089, 1116
Maloprim, 299
Mandelik asid, 285
Maninin amin varsayımı, 804
Mannitol, 576, 1429
Mantar infeksiyonları, 259, 265
Mantar zehirlenmeleri, 983, 984
çabuk başlayan, 984
fazla incelenmemiş, 985
geç başlayan, 984
Mantoux testi, 279
Manyetik rezonans görüntüleme, 806
MAO (monoamin oksidazlar), 944, 970, 1020
A, 815
B, 815
inhibitörleri, 50, 942
MAP, 82
kinaz kinaz, 1070
MAPK (mitojenle aktive edilen protein kinaz), 1070
Maprotilin, 812
Maravirok, 318
Marfanil, 257, 330
Marjinasyon, 873
MARS (Moleküler adsorban resirkülasyon sistemi), 138
Mason tipi diyabet, 1108
Mast hücreleri, 621, 1014, 1285
Mast hücresi büyüme faktörü (MGF), 1285
stabilizatörleri, 1299
Matriks Gla proteini, 517
metaloproteinazı, 337, 622
Maya mantarları, 261
McN-A 343, 1049
M-CSF (makrofaj koloni stimüle edici faktör), 1186
MDR 1, 57
MDR 3, 57
MDR1 transportör, 56
Mebendazol, 303
Mebeverin hkl, 1004
Medazepam, 753
Medikolegal yaklaşım, 139
Medrojesteron, 1203
Medroksiprojesteron asetat (MPA), 1223
Medula Eczane Provizyon Sistemi, 142
Medyal lemniskus, 827
Medyan raphe, 663
Mefenamik asid, 888
Mefenezin, 737
Mefenoksalon, 738
Meflokin, 295, 296, 300
Mefobarbital, 922, 923
Megakaryosit üretiminin azalması, 537
Megaloblastik Anemilere Karşı Kullanılan İlaçlar, 1396
anemi, 1386
değişikler, 1386
eritropoiez, 1397
Megaloblastlar, 1386
Megavitamin tedavisi, 1353
Meglitinidler, 1097, 1102, 1117
Meglumin antimonyat (Glucantime), 290, 291
Mejestrol asetat, 356, 1202
MEK, 82, 1070
Mekamilamin hidroklorür, 1054, 670
Mekanik ventilasyon, 904
Mekanizmaya dayalı inhibitörler, 51
Mekitazin, 1292
Meklizin, 1292
Mekloretamin, 342, 344
Meksiletin, 451
Melankolik (endojen) depresyon, 822
Melanokortin-4 reseptörleri, 913
Melarsaprol, 292
Melfalan (Alkeran), 344
Meloksikam, 891
Melperon, 788
Memantin, 949
Membran depolarizasyonu, 83
fosfolipidlerinin peroksidasyonu, 1365
Membranal Ca^{2+} pompası, 430
steroid bağlanma yerleri, 1128
Meme kanseri, 1215, 1219
riski, 915
tedavi, 356
Meme, 332, 1221
büyümesi, 1209
Memeli taşikinin reseptörleri, 1316
NK-A (NK2), 1316
NK-B (NK3), 1316
NK-P (NK1), 1316
Menadiol sodyum difosfat, 520, 1363
Menadion, 1361
K3 vitamini, menafton, 1363
sodyum bisülfit, 1363
Menengokokal menenjit, 243
Meniere hastalığı, 1293, 1295, 1453
sendromu, 581
Menotropin, 1246
Menstrüasyon, 1391
Menstruel siklus, 1210
boyunca hormon düzeyi, 1206
ile ilişkili siklik olaylar, 1209
Mepakrin, 291, 292
Meperidin, 707, 708, 837
Mepiramin (pirilamin), 1292
MEPP (minyatür son-plak potansiyeli), 988
Meprobamat, 737
Merbromin (merkurokrom), 329
Merhem, 17
Merkaptopirüvat sülfür transferaz (MPST), 1325
Merkaptopurin, 348
6-merkaptopurin, 98, 370
Merkaptürik asid, 48
Merkezi, yeme (beslenme), 908
Meropenem, 214
Merozoitler, 293, 294
Mesalazin (5-Aminosalisilat), 257, 372, 876
Mesane, 982, 999
detrusor kası, 982
kanseri, 332
sfinkter kası, 982
spazmı, 1005
trigon kası, 982
yıkaması (irrigasyonu), 237
Mesna, 343
Mesterelon, 1197
Mestranol, 1213
Metabolik alkaloz, 601, 602, 603
asidoz, 601, 602, 1016
etkiler, 1222
sendrom, 405, 507
Metabolizma, 92, 94
kalıbı, 48
Metabotropik glutamat reseptörleri, 81, 676, 677
reseptörler, 653
Metadon, 613, 838, 866
idame programı, 844
ikamesinin sübstitüsyonu, 839, 844
poliklinikleri, 844
Metakolin, 982
Metaksalon, 738
Metal bileşikleri, 329
Metaloproteinazlar, 337
inhibitörleri (TIMP), 337
Metamizol sodyum, 883
Metapirilen, 764
Metaraminol, 1021, 1027
Metarbital, 922
Metastabil şekiller, 21
Metastatik kalsifikasyon, 1189
Metastaza bağlı kemik ve eklem ağrıları, 897
Metazolamid, 567
Metenamin, 285, 327
Metformin, 911, 1103
Methemoglobinemi, 1371

Metidation, 994
Metil alkol, 781
tert–butil eter (MTBE), 1458
yeşili, 330
Metilamfetamin, 907
Metildopa, 400, 942
Metilen mavisi, 330, 423
Metilendioksimetamfetamin (MDMA, Ecstasy), 864, 909
5,10–metilentetrahidrofolat, 1397
Metilergometrin, 1278
maleat, 1036, 1278
Metilfenidat, 909, 910
Metilfolat tuzağı, 1397
Metilheksamin, 1022
Metil-histamin, 1286
Metilimidazol asetik asid, 1286
Metilkobalamin, 1398
Metilksantin türevi alkaloidler, 904
ilaçlar, 906
Metilksantinli içkiler, 906
Metilli prostaglandinler, 1331
Metilmalonil KoA mutaz, 1397
Metilmalonilüri, 1397
Metilmelaminler, 345
Metilprednizolon, 1135
asetat, 1131
sodyum süksinat, 1131
Metilselüloz, 916, 1428, 1438
Metiltestosteron, 1197, 1216
Metiltetrahidrofolat, 1397, 1400, 1401
Metimazol, 1159
Metiokarb, 995
Metionil–büyüme hormonu, 1254
Metionil-lizil-bradikinin, 1316
Metionin, 1388
sentaz reaksiyonu, 1397, 1400
ve myelin sentezi, 1397
Metipranolol, 485
Metirapon, 1143
Metisiline–rezistan stafilokoklar, 223, 243
Metitirozin (Alfa– metil–p–tirozin), 1041
Metizerjid, 1309
Metokarbamol, 737
Metoklopramid, 339, 709, 1039, 1305, 1310, 1446
Metoklorotiazid (Enduron), 381
Metoksamin, 1021
3–metoksi–4–hidroksifeniletilenglikol (MHPG), 660
Metoprolol, 475, 483
Metotreksat, 347, 361, 370, 1403
Metotrimeprazin, 889
Metrifonat, 307
Metronidazol, 246, 247, 287, 287, 291, 304, 305, 1419
Metskopolamin bromür, 1002, 1003
Mevsimsel alerjik rinit, 1136
ritm, 1060
Meyan balı (liquiritiae), 613, 1122, 1420
Meyer-Overton kuralı, 692
Mezanjiyal hücreler, 1320
Mezensefalon, 955
Mezlosilin, 195
Mezokortikal sistem, 796
Mezokortikolimbik dopaminerjik sistem (MKLDS), 665
Mezolimbik sistem, 796
Mezolimbik ve mezokortikal yolak, 657
Mg2+ bağlanma yeri, 676
Mısır ununa dayalı diyet, 1377
Mianserin, 812
Michaelis–Menten kinetiği, 51, 54
sabitesi, 113
Microarray, 124
Midazolam, 704, 753, 932
Mide antrumu, 1411
Mide asid salgısının düzenlenmesi, 1409
Mide boşalması, 23, 107
boşalma hızı, 108
Mide kanseri, 332
suyu pH, 107
ülseri, 1298, 1414
ve duodenum ülseri, 1419
yıkaması, 137
fundus bölgesi, 1409
fundus ve antrum bölgeleri, 1411
Mide-barsak epiteli, 108
hormonları, 1082
motilitesi, 1154
motilitesinin fizyolojisi, 1443
Midriyatik ilaçlar, 1005, 1028
Midriyazis, 998
Mifamurtid, 341
Mifepriston, 1229
Miglitol, 1105, 1106
Migren, 485, 667, 1037
oralı, 1037
orasız (bayağı), 1037
Migren jeneratörü, 1037
nöbeti, 1447
nöbetlerinin profilaksisi, 1038
nöbetlerinin tedavisi, 1037, 1038
Migren patojenezinin vasküler varsayımı, 1308
MİK90, 158
Mikobakteri İnfeksiyonları, 271
Mikobakteriler, 243, 272
Mikofenolat mofetil, 370
Mikolik asid, 273
Mikonazol nitrat, 264
Mikroalbüminüri, 1115
Mikroanjiopatik hemolitik anemi, 340
Mikroanjiyopati, 1106
Mikrobesleyiciler, 1347
Mikrodiyaliz tekniği, 854
Mikrofibriler kolajen hemostat, 539, 540
Mikroiyontoferez, 670
Mikronukleus testleri, 116
Mikropartikül, 27
Mikropelet kapsülü, 1414
Mikrositik hipokrom anemi, 1384
Mikrotübülleri, 303, 304
Mikrozomal enzim indüksiyonu, 48
inhibisyon, 50
fraksiyon, 48
Mikrozomal–olmayan enzimler, 46
Miksiyon, 1005
Miksödem, 1155, 1156, 1163
Miktar ölçüleri, 144
Milnasipran, 815
Milrinon, 474
Mimik azalması/bradimimi, 935
Mineral yağ (sıvı vazelin), 1427
Mineralokortikoid, 1141
hipertansiyonu, 1142
Minik haplar, *bkz.* yalnız-projestinli haplar
Minik–hap uygulaması, 1233
Minimal beyin zedelenmesi, 909
değişmeli glomerulonefrit, 1137
günlük gereksinim, 1350
alveoler konsantrasyon (MAK), 691, 694
etkin konsantrasyon (MEK), 68, 75
inhibitör konsantrasyon (MİK), 158
toksik konsantrasyon (MTK) , 69, 76
Minoksidil, 402
Minosiklin, 228, 1360
Minyatür son plak potansiyeli (MEPP), 724
Mirtazapin, 814
Misetizm, *bkz.* Mantar zehirlenmeleri
Mitojenik etki, 1090, 1315, 1320
Mitojenle aktive edilen kinazları (MAPK), 1313
Mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAP kinaz) sistemi, 336, 806
Mitojenle aktive edilen proteinler (MAP proteinleri) , 82, 1070
Mitokondriler, 1142
Mitokondrilerin oksidatif metabolizması, 1152
Mitokondriyal yolak, 337
sitokrom oksidaz, 646
Mitoksantron, 346
Mitomisin, 346, 361
Mitotan, 355
Mitoz dönemi (M dönemi), 336
Mitoza hazırlık dönemi, 336
Mivaküryum, 729
Miyelotoksisite, 334, 338
Miyotik ilaçlar, 991
Miyozis, 981, 1034
Mizoprostol, 1280, 1340, 1419
M–klorofenil piperazin (m–CPP), 664
MLS familyası, 217
Mobilizasyon, 359
Modafinil, 910
Modern kanser kemoterapisi, 342
Modifiye Dakin solüsyonu, 326
Modifiye insülinler, 1091, 1092
polisakkaridler, 551
Ringer solüsyonu, 591
salımlı tablet, 17
salımlı, 24
testosteron türevleri, 1196
Modülatör transmiterler, 954
Moklobemid, 815, 816
Moksaverin hkl, 1004
Moksifloksasin, 254, 278
Moksisilit, 414
Moksonidin, 400
Molar ilaç konsantrasyonu, 73
Moleküler seçicilik, 85
Molgramostim, 374, 1406
Mometazon furoat, 628, 1132, 1137
Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, 400
Monoamin oksidaz (MAO), 46, 656, 969
inhibitörleri, 815
MAO A, 46
MAO B, 46

Monobaktam, 213
Monofazik haplar, 1232, 1235
Monogenik hiperkolesterolemi, 503
Monohidroksilli lipoksijenaz ürünleri, 1341
Monokinler, 357
Monoklonal antikorlar, 6, 341, 354
Monoklonal antikor, antineoplastik, 338
Monokrotofos, 994
Monomikrobik infeksiyonlar, 245
Monooktanoin, 1458
Monosinaptik refleks, 735
Monosit/makrofajlar, 366, 1404
Monositler, 1127
füzyonu, 1173
Monositoz, 1128
Monosodyum glutamat, 677
Monozigotik ikizlerde uyumu, 796
Montaj ve olgunlaşma dönemi, 311
Montelukast, 633
MOPG, 970
MOPP, 360
Mor reçete, 148
Moraxella, 253
Morbid şişman, 914
Morfazinamid (morinamid), 277
Morfin, 707, 831
6-glüküronat, 832
eşdeğeri dozları, 835
(opioid) tipi bağımlılık, 856, 857
Morfine tolerans, 836
Morfinin intratekal verilmesi, 835
yarı-sentetik türevleri, 837
Morina balığı (Gadus morhua), 1174
karaciğer yağı (cod liver oil) , 502, 1355
Motilin, 1283, 1448
Motor akson, 725
koordinasyonu, 750
MPOWER Programı, 1052
MPTP (N-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin), 937
MRC ünitesi, 1176
mRNA ekspresyonu, 79
MRP, 57
MRP2 transportör, 56
MRP4 transportör, 56
mTOR enzimi, 368
Mukokinetik ilaçlar, 614
Mukolitik İlaçlar, 609, 615
Mukosiliyer transport, 609
Mukoza bloğu, 1388
Mukoza ile ilişkili lenfoid tümör (MALT), 1412
Mukozal pleksus (Meissner pleksusu), 1409
Mukozitis, 334, 338, 343
Mukus, 1209, 1409
salgılanması, 610
tabakası, 1412
Multipl myeloma, 355, 1187
Mupirosin, 245
Muramil dipeptid (MDP), 374
Murein, 159, 184
hidrolazlar, 160
Muromonab CD3, 373
Musimol, 674, 984
Muskarin, 983, 984
Muskarinik presinaptik reseptörler, 961
reseptörler, 668, 962
M1 reseptörler, 963
M2 reseptörler, 964
M3 reseptörler, 964
M4 reseptörler, 964
M5 reseptörler, 964
tipleri, 963, 964
Mutajenik etki, 115, 339
maddeler, 116
Mutant gen, 115
Mutlak biyoyararlanım, 26
insülin eksikliği, 1107
Muz, 1307
Mü(m)(OP3) reseptörler, 829
Müge, 265
Mükokütanöz mantar infeksiyonları, 259
Müller kanalı, 1194
Mülleryen inhibe edici madde, 1194
Multifazik haplar, 1232
Multifazik haplar, 1235
Multipl endokrin neoplazi (MEN), 1284
Multipl myelom, 1186
skleroz, 737, 739
Multivitamin preparatları, 1352
Müsilaj, 1427
Müskülotrop etki, 996
vazodilatörler, 412
Myastenia gravis, 366, 373, 728, 989, 991, 992, 1129
jeneralize, 992
krizi, 992
oküler, 992
Mycobacterium avium-intercellulare infeksiyonu, 253
leprae, 171
Mycobacterium tuberculosis, 171, 234, 250
Mycoplasma pneumoniae, 171, 225, 227
Myelinli lifler, 710
Myeloablatif tedavi, 374
Myelodisplazi, 1197
Myelofibrozis, 1138
Myeloid lösemi, 332
Myelojen lösemi, 1290
Myelonöropati, 1386
Myenterik pleksus (Auerbach pleksus), 958, 1306, 1409, 1443
Myokard dona kalması, 534
Myokard infarktusu, 424, 1033
ST yükselmeli (Q dalgalı), 436
ST yükselmesiz, 424, 425, 436
Myokard infarktusunda insülin, 1114
Myoklonik tutarıklar, 918
Myoklonus, 667, 948
Myometriyum düz kasları, 1221
Myopati, 1140
Myotonik distrofi, 1201
Myotrop etki, 996
Myozit-benzeri sendrom, 498

-N-

N tipi Ca^{2+} kanalları, 967
Nucleus caudatus, 937
Nucleus caudatus'a transplantasyon, 946
Nervus facialis, 955
Nervus glossofaringeus, 955
Nervus oculomotorius, 955
Nervus vagus, 955
$Na^+ - Ca^{2+}$ değiştokuş (exchanger) sistemi, 469, 470
$Na^+ - H^+$ değiştokuşu, 470
Na^+ filtresi, 712
Na^+ -glukoz kotransportu, 1439
$Na^+ - H^+$ değiştokuş sistemi, 469
Na^+ kanalı inhibitörleri, 575
pompası, 1425
Na^+, Cl^- simportu, 561
Na^+, H^+ antiportu, 561
Na^+, HCO_3^- simportu, 561
Na^+, K^+ -ATPaz, 469, 1152
Na^+, K^+, Cl- simportu, 561
Na^+, K^+'a-bağımlı ATPaz, 470, 969, 1425
inhibisyonu, 1426
Na^+/Ca^{2+} değiş-tokuş mekanizması, 429
Na^+/K^+ değiştokuşunun elektrojenik özeliği, 920
Na^+-hidrojen (H+) değiş-tokuşu, 563, 1425
Nabilon, 863, 1452
Nabumeton, 886
NADH-sitokrom b5 redüktaz enzimi, 42
Nadir fenotipler, 124
NADPH-sitokrom P450 redüktaz, 42
Nadroparin, 513
Nafarelin, 1252
Nafazolin, 1021
Nafsilin sodyum, 192
Naftazon, 539
Naftidrofuril oksalat, 413
Naled, 994
Nalidiksik asid, 251, 283, 285
Nalokson, 707, 840, 1268
Nalorfin, 852
Naltrekson, 841, 845, 866
idame programı, 841
Nane (Mentha piperita), 1459
yağı, 1004
Nane, 1459
Naproksen, 885
Naratriptan, 1308
Narkolepsi, 909
Narkotik analjezikler, *bkz.* Opioid analjezikler
ilaç reçeteleri, 146
İlaçlar Tek Sözleşmesi, 146
ilaçlar, 847
mafyası, 856
Narkoz hali, 690, 826
N-asetil muramik asid, 159
N-asetillenme, 47
N-asetilprokainamid, 443
N-asetilsistein, 115
N-asetiltransferaz 2 (NAT-2), 124, 904
Natriüretik etki, 565, 1221
Natriüretik peptidler, 1320
atriyal (ANP), 1320
beyin (BNP), 1320
C tipi (CNP), 1320
peptid reseptörleri, 1321
salıverilmesi, 1320
Nazal dekonjestanlar, 1022
sprey, 17
stafilokok portörlüğü, 237

Nazogastrik emme ("suction"), 603
mide kateteri, 137
NCEP ATP III (2004) Kılavuzu, 506
N-dealkilasyon, 45
Nebivolol, 478, 483, 485
Nebülizör, 17
Necator americanus, 302, 303
Nedensel (causative) polimorfizm, 124
Nefrojenik diabetes insipidus, 131, 1266
Nefrolitiyazis, 1187
tedavisi, 582
türleri, 1189
Nefrotik sendrom, 366, 579, 893
Nefrotoksik etki, 334
ilaçlar, 239
Nefrotoksisite, 340, 367
Negatif feedback düzenleme, 1060
inhibisyon, 106, 11210
Negatif kooperativite, 1075
Negatif pekiştiri, 755, 848
Negatif semptomlar, 794, 795
sodyum dengesi, 565
supersarmal, 251
Neisseria meningitidis, 169, 242, 250
Nekrotizan myozit, 1111
Nekroz (infarktus), 419
Nekroz, 115, 337
Nelarabin, 349
Nelfinavir, 317
Nematodlar, 302, 305
Nemlendirici ilaçlar, 1426, 1427
Neoadjuvan kemoterapi, 338
Neomisin, 239
Neonatal menenjit, 197
Neoplazma gelişmesi riski, 365
Neostigmin, 986, 989
Neovaskülarizasyon, 354
Neprilisin, 1317
Nesiritid, 468, 1321
Net su birikimi, 1425
NET transportörü, 969
Netilmisin, 235, 239
New York Heart Association Sınıflandırması, 463
Niasin eksikliği, 1377
eşdeğeri, 1377
Niasinamid, bkz. Nikotinamid
Nicotiana rustica (Maraş otu), 1043
Nifedipin, 392, 402, 413, 433
Nifuroksazid, 285
Nifuroksim, 284, 285
Nifurtimoks, 292
Nigrospinal yolaklar, 658
Nigrostriatal dopaminerjik yolak, 783
Nikardipin, 392, 393, 413
Niketamid, 907
Niklozamid, 305
Nikorandil, 413
Nikotin ve Diğer Gangliyon Stimüle Ediciler, 1043
Nikotin, 1043, 1048
dilaltı tableti, 1048
flaster, 1047
inhalasyon kartuşu, 1047
nazal spreyi, 1048
nikotin sakızı, 1048
sakızı (cikleti), 1047
replasman tedavisi, 1047
terapötik kullanılışı, 1047
Nikotinamid adenin dinukleotid (NAD), 1376
fosfat (NADP), 1376
Nikotinamid, 500, 1376
Nikotinik asid (niasin), 500
Nikotinik reseptörler, 669, 962, 1045
tipleri, 962
Niktalopi, 1358
Nilotinib, 338, 353
Nilutamid, 357
Nilvadipin, 434
Nimesulid, 889
Nimodipin, 413
Nistatin, 261
Nitrat redüktaz, 423
Nitratlara toleransın mekanizması, 426
Nitrazepam, 753, 754
Nitrendipin, 393, 413
Nitrerjik sinir, 415
sistem, 974
Nitrik oksid (endotel-kaynaklı gevşetici faktör), 419
Nitrik oksid (NO), 78, 415, 423, 511, 648, 981, 1322
oluşumu, 337
salıverilmesi, 979
sentaz (NOS), 1322
Nitrilotriasetik asid (NTA), 331
Nitritoid-kriz, 893
Nitro grubunun amin grubuna dönüşümü, 45
Nitrofural, 331
Nitrofuran türevleri, 117, 284, 330
Nitrofurantoin, 283, 284
Nitrofurazon, 284, 285, 331
Nitrogliserin, 424, 468
Nitroimidazol, 246
5-Nitroimidazollar, 246, 287
Nitromersol, 329
Nitrovazodilatörler, 422, 1324
Nitrozatif stres, 1323
Nitrozilasyon, 1323
Nitrozotiol bileşiği, 423
Nitrozoüreler, 343, 344, 345
Nizatidin, 1298
Nizoldipin, 392, 393
NMDA aracılı stimülasyon, 866
NMDA reseptörleri, 676, 797
antagonistleri, 867, 920
N-metil-D-aspartat, 676
N-metillenme, 47
nNOS (NOS-1), 1322
NO inhalasyonu, 1325
NO- ve PGİ2-olmayan hiperpolarizan faktör, 1326
NO vericisi maddeler, 1324
yetersizliği, 1324
süperoksid radikali, 1323
Nocardia asteroides, 171
Nodal hücreler, 441
taşikardi, 454
Noksitiolin, 327
Nokta mutasyonu, 115
Noktürnal hipoventilasyon, 766
myoklonus, 765
Nomogramlar, 92
Non - gonokokal üretrit, 198
Non – Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ'ler), 869
ilaçlarla ilişkili peptik ülserler, 1414
ortak yan tesirleri, 877
sınıflandırma, 874
Non-adiktif kullanım, 861
Non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinir lifleri, 954
Non-dizanterik kolit, 286
Non-genomik etkiler, 1124, 1153
Non-invazif amipler, 286
Noniyonik deterjanlar, 328
Non-kalsiyotropik etkiler, 1173
Nonkompetitif antagonizma, 89
Non-lineer ilaç metabolizması, 63
Non-mitokondriyel enerji üretimi, 874
Non-NMDA reseptörler, 677
Non-obez (şişman olmayan) kişiler, 1108
Nonoksinol, 1243
Non-spesifik üretrit, 171
Noradrenalin, 912, 955, 965, 1010, 1017, 1027
biyosentezi, 965
depolanması, 966
geri-alımı, 813
geri-alım transportörleri, 968
OKT1, 968
OKT2, 968
OKT3, 968
havuzları (pools), 966
salıverilmesi, 967
tipi depresyonlular, 803
veziküfü, 966
Noradrenerjik reseptörler, 660
yolaklar, 661
Nordazepam, 752
Noreljestromin, 1224
Noretinodrel, 1224
Noretisteron, 356 , 1224
enantat, 1224
Norfloksasin, 252
Norjestrel, 1224
Normal dağılım, 74
eşdeğer sapma (NED), 74
insan immün globülin, 365
kalp ritminin sürdürülmesi, 441
otomatisite, 442
Normetanefrin, 970
Normoblastların megaloblastlara dönüşümü, 1397
Normokrom anemi, 1384
Normositik anemi, 1384
Nortriptilin, 811
Nosiseptif inflamatuvar mediyatörleri), 870
Nosiseptin/Orfanin FQ (N/OFQ) sistemi, 682
reseptörleri, 683
Nozokomiyal infeksiyonlar, 176
Nöbet (epilepsi), *bkz.* Tutarıklar
Nöral boru (tüp), 1402
bozukluğu, 933
Nöralji, 314
Nöraminidaz inhibitörleri, 318
Nöroadaptasyon, 861
Nöroblastoma, 332
Nöroefektör kavşak, 953, 954

Nörofibriler yumaklar ("tangles"), 948
Nörohipofiz (arka hipofiz), 1245
vazopresin salgılanması, 1262
Nörojenik hipotansiyon, 719
iltihapa, 1037, 1308
mesane, 1005
mesane bozuklukları, 990
Nörokininler, 679
A, 1316
B, 1316
Nörolept analjezi, 707, 799, 842
Nörolept anestezi, 707, 799, 842
Nöroleptik ilaçlar (antiemetik)
Nöroleptik İlaçlar, 782, 708, 759, 764, 821, 1445
malign sendromu, 135, 794
sendrom, 782, 784
Nöroleptiklerin eşdeğer dozları, 798
Klinik Farmakolojisi, 794
Nörolojik hastalıklar, 1138, 1386, 1400
Nöromediyatör biyosentezi, 654
Nöromediyatörler, 651
Nöromediyatörün geri-alımı, 654
Nöromodülatörler, 651, 652
Nöromüsküler Bloke Edici İlaçlar, 724, 690, 991, 708
Nöronal histamin, 1285
tip (NN) nikotinik reseptörleri, 963
Nöronlar arasındaki iletişim, 651
Nöronlar, CRH salıveren, 1144
Nöronların plastisiteleri, 918
Nöropatik beriberi, 924
postüral hipotansiyon, 1115
Nöropeptid gama, 1316
Y (NPY), 954, 965, 967
Nörotensin, 1283, 1410
Nörotoksik etki, 240
etkinlikler, 321
Nörotoksinler, 663
Nörotoksisite, 367
Nörotransmiterler, 651
reseptörleri, 652
Nörotrofinler, 688, 806
Nötral regüler insülin, 1091, 1093
Nötropeni, 338, 374, 1128
Nötropenik ateş, 338
hastalar, 198, 237, 253
NPH insülin, *bkz.* Nötral protamin Hagedorn insülin
NREM dönemi, 767
uyku, 666, 768, 746
NSAİİ, *bkz.* Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
NSTEMİ, *bkz.* ST-yükselmesiz myokard infarktusu
NTCP, 57, 58
Nucleus accumbens, 659
kabuk ("shell") bölgesi, 849
arcuatus, 1060
basalis Meynert nukleusu, 669
gigantocellularis, 671
interpedincularis'e giden kolinerjik yolak, 670
raphe magnus, 828
reticularis gigantocellularis, 828
reticularis paragigantocellularis, 828
tractus solitarii, 912
Nukleozid TT inhibitörleri, 318
Nukleozid-olmayan TT inhibitörleri, 316, 318
Nükleer faktör-kappa B, 338, 1069, 1323
Nükleer reseptörler, 82
Nükleofilik "atak", 986, 993
grup, 48
saldırı, 993
Nüks ("relapse") olgu, 280

-O-

OAT, 57
OAT1, 57
OATMB1, 58
OATP, 57
OATP1B1, 57
OATP1B3, 57
Obez (şişman), 1108
Obezite, 503, 914, 1076
Obezitenin tedavisi, 909, 915
yol açtığı klinik durumlar, 915
Obidoksim klorür, 994
Obsesif-kompulsif bozukluk, 667, 759
Obstetrik analjezi, 842
Obstrüktif arter hastalıkları, 412
sarılık, 1364
Obstrüktif uyku apnesi/hipopnesi, 766, 910
OCT, 57
OCT1, 57
Oddi sfinkteri, 834
O-dealkilasyon, 45
Oflaksasin, 252, 253, 278
Oftalmik herpes simpleks infeksiyonu, 314
Oksalat itrahı, 1371
Oksaliplatin, 351
Oksamnikin, 307
Oksazepam, 753
Oksazolidindion, 223, 926
Oksdemeton-metil, 994
Oksibuprokain, 722
Oksibutinin, 1001, 1002, 1005
Oksidan/antioksidan dengesi, 646
Oksidasyon, 42
fosforilasyon keneti, 1078
stresi, 944
Oksidatif dekarboksilasyon, 1378
stres, 645, 1313, 1323
zedelenme, 1365
Oksidlenme, 45
Oksidlenmiş DDL, 1365
Oksidlenmiş selüloz, 539, 540
Oksidleyici maddeler, 324, 327
Oksifensiklimin hkl, 1001
Oksijen apnesi, 644
inhalasyonu, 644
kapasitesi, 641
metabolitleri, 645
paradoksu, 433
tüketimi, 1153
zehirlenmesi, 644
Oksijen, 641
Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi, 641
Oksijenli su, 327
Oksikamlar, 889
Oksiklorozen, 326
Oksikodon hidroklorür, 613
Oksimetazolin, 1021
Oksimorfon, 837
Oksitetrasiklin, 228
Oksitosik İlaçlar, 1273
Oksitosin (OT) reseptörleri, 1274
burun spreyi, 1275
duyarlık testi, 1276
ile karşılaştırma, 1279
injeksiyonluk solüsyonu, 1275
salgılanmasına ilaçların etkisi, 1274
sitrat, 1275
Oksiyuriyazis, 303, 304
Okskarbazepin, 820, 924
Oksolamin fosfat, 613
Oksolinik asid, 285
Oksotremorin, 983
Oktreotid, 357, 1307, 1416
asetat, 547, 1256, 1258
Oküler myastenia, 992
Olanzapin, 790
Oleik asid, 1329
Olgu-kontrol çalışmaları, 118, 120
Oligodinamik etki, 330
Olsalazin ,257, 372
Olumsuz tepki-verici, 103
Omega 3 marin trigliseridler, 502
Omega sayısı, 1329
Omega-3 polidoymamış yağ asidleri, 502
Omega-3 ve -6 yağ asidleri, 1329
Omega-3-asid etil esterleri, 502
Omega-agatoksin-İVA, 431, 960
Omega-konotoksin-GVİA, 431, 960
Omega-metilpantotenik asid, 1378
Omeprazol, 1414
O-metillenme, 47
Omuriliğin sakral kısmı, 955
Omurilik hasarı, 737
hastalıkları, 737
lezyonları, 739
zedelenmesi, 1054, 1137
Onarım mekanizmaları, 115
Oncocerca volvulus, 302, 305
Ondansetron, 1310, 1449
Onikomikozis, 265
Onkogen, 116
On-off (artış-düşüş) olayı, 941
Opioid Analjezikler, 826
agonist-antagonist, 830
agonist, 830
analjeziklerin sınıflandırılması, 831
antagonistleri, 830, 840
ilaç abstinensi, 661
ilaç bağımlılarının tıbbi bakımı, 844
ilaç tüketiminin kontrolu, 844
klinik farmakolojisi, 841
Opioid nöropeptidler, 680, 912, 955
Opioid reseptörler, 609, 680, 682, 829
Opipramol, 811
Opistorkiyazis, 307
Opiyatlar, 612
opioidler (antidiyarcik), 1437
Oportunistik virus, 311
infeksiyonlar, 365, 372
Optimum doz yoğunluğu, 335

Opyum (afyon), 612
alkaloidleri, 831
tentürü, 1437
Oral Antidiyabetikler, 1097
Oral antikoagülanlar, 517, 521, 1362
antikoagülanların aşırı dozu, 1364
farmakolojisi, 521
klinik farmakolojisi, 521
eritromisin + oral neomisin kombinasyonu, 238
farmasötik şekiller, 19
injektör, 144
kandidiyazis, 229
Oral kontrasepsiyon, 1216, 1231
kombine preparatlar, 1235
Oral kontraseptiflerin yararlı etkileri, 1241
Oral rehidratasyon sıvıları/solüsyonları (ORS), 591, 1439, 1441
solüsyon, 17
süspansiyon, 17
tuzları (ORT), 1439
yoldan uygulama, 19
Organik beyin sendromu, 799
matriks, 1165
nitratlar, 422
Organların otonomik innervasyonu, 955
tonusu, 99
Organofosfatlar, 987
genel formülü, 988
savaş zehirleri, 991
zehirlenmesi, 993
Organojenez dönemi, 117
Organoklorlu pedikulisidler, 308
Orlistat, 911
Ornidazol, 246, 247, 288
Orofarengeal kandidiyazis, 259
Orotioglukoz, 892
Orotiomalat, 892
ORT formülleri, 1439
ORT'nin ishal-dışı kullanımı, 1441
Orta dansiteli lipoproteinler (ODL), 493
Orta süre etkili insülin preparatları, 1094
Ortak Teknik Belge, 7
Ortalama alyuvar hacmi (OAH), 1384
alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (OAHbK), 1384
ilaç konsantrasyonu (Css ort), 70
istenmiyen gebelik sayısı, 1232
Ortamın ("milieu"nün) değiştirilmesi, 99
Ortanca (medyan) etkin doz (ED50), 74, 122
letal doz (LD50), 122
toksik doz (TD50), 122
Ortostatik hipotansiyon, 1033
Oruç tutan hastalardaki uyuşuklık, 103
Oseltamivir, 319
Osmolalite, 584
Osmotik diüretikler, 575, 580
diürez, 1112
homeostaz, 1263
homeostazın sağlanması, 1263
klirens, 566
laksatif-pürgatifler, 1428
Osteitis deformans, 1189
Osteoartrit, 897, 1135
Osteoblastik etkinlik, 1129
Osteoblastlar, 1165
Osteokalsin, 517, 1165, 1172
Osteoklastik etkinlik, 1129
kemik rezerpsiyonu, 1167
Osteoklastlar, 1166, 1177
sayısı, 1172
Osteomalasi, 1175, 1185, 1418
Osteonekroz, 1052, 1139
Osteopeni, 1129
Osteoporotik kırılganlığın (kemik frajilitesinin) birincil önlenmesi, 1179
Osteoporoz, 1139, 1185, 1198
nedenleri, 1187
profilaksisi ve tedavisi, 1186
tedavisi, 582
tanı kriteri, 1185
Osteoradyonekrozun tedavisi, 647
Osteosit hücreler, 1165
Osteositik osteoliz, 1167
Ostwald katsayısı (kan/gaz partisyon katsayısı), 695, 697
Otakoidler, 1283
OTC, 148
Otizm, 799
Otoantikor oluşması, 99
Otofarmakolojik maddeler, 1283
Otoimmun trombositopenik purpura, 1197
hastalıklar, 366, 367, 369
tedavisi, 1127
Otoimmün reaksiyon, 119
Otoimmün sendromlar, 893
Otoindüksiyon, 243, 924
Otoinfeksiyon, 303
Otokrin fonksiyon, 1057
iletişim, 1283
Otolizin, 160
Otolog kan miktarını artırma, 1405
Otolog kök hücre nakli, 334
Otolog LAK hücresi, 358
süspansiyonu, 357
Otomatisitenin bozulması, 441
Otonom Sinir Sistemi, 953
ilaçları, 953
nörotransmiterleri, 953
sinir sisteminin bölümleri, 954, 959
Otonomik gangliyon hücreleri, 1000
hiperrefleksia, 1054
ilaçların genel etki kalıpları, 974
ilaçların sınıflandırılması, 974
ilaçların temel etki mekanizmaları, 975
nöropati, 1115
stimülasyonun organlardaki etkileri, 976
Otooksidasyonu olayı, 1365
Otoradyografi, 745
Otoreseptör, 961, 1007
Ototoksik etkiler, 235, 239
Otozomal kalıtım, 123
ko-dominant kalıtım, 127
resesif D vitaminine-bağımlı tip I raşitizm, 1173
resesif tip II raşitizm, 1173
Output nukleusları, 937
Over, 332, 1221
kanseri, 332, 1186, 1215
Ovisidal etki, 309
Ovül, 17
Ovülasyon indüksiyonu, 1250
Ozmolal açık, 134
Ozon (O3), 331

-Ö-

Ödem papülü, 1287
Ödemli hastalıklar, 577
durumlarda diüretik kullanılışı, 578
Ödül eksikliği sendromu, 849
Ödüllendirme (rewarding), 659
Ödüllendirmeme (nonreward), 743
Öfori, 907
Öğrenilmiş tolerans, 853
Öğrenme ve bellek olayları, 670, 677
Ökatropin hkl, 1001
Öksürük merkezi, 609
merkezinin inhibisyonu, 611
olayı, 609
reseptörlerinin duyarlığının azaltılması, 611
tedavisi, 610
Ölçme-değerlendirme sistemleri, 152
Ölçülemeyen anyonlar, 601
Ölçülü doz inhalatörü, 638
Ölçüm parametreleri, 151
Öldürü eğrisi (kill curve), 173
oranı, 173
Öldürücü akut karaciğer nekrozu, 882
Ölüm yolağı, 337
reseptörü yolağı, 337
Ön hipofizin ACTH rezervini ölçmek, 1143
endokrin fonksiyonu, 684
Önceden karıştırılmış ("premixed") insülin müstahzarları, 1092
Öncül hormon, 1064
mRNA (Pre-mRNA) , 1063, 1064
Öngörülemeyen etkileşmeler, 104
Ön-hipertansiyon, 404
Ön-ilaç, 40
Ön-yük (afterload), 467
Ötektik karışım (EMLA), 717
Övolemik hipotonik hiponatremi, 587
Özel antikorların salıverilmesi, 363
diyabet tipleri, 1108
infüzyon pompası, 29
toksik etkiler, 115
Özgül antidotla tedavi, 138
antiviral immün globülinler, 322
hiperimmün globülinler, 375
Özgüllük (spesifisite) taşması (spillover), 1074
teorisi, 826
Özgül-olmayan COX inhibitörleri, 890
Özofagus, 332

-P-

P glikoprotein pompası, 296
P maddesi (substance P), 679, 806, 827, 955, 1283, 1316
P1 (adenozin) reseptörleri, 687
P110 katalitik proteini, 1084
P21 proteini, 336
P2X reseptörler, purinerjik, 687
P2Y reseptörler, purinerjik, 687
P450 enzimlerini kodlayan genler, 43
P450 sitokrom oksidazlar, 367

P53 geni, 336
proteini, 337
pA_2, 88
PABA (p-aminobenzoik asid) ,256
Paget hastalığı, 1178, 1179, 1189
Paket içinde tek dozluk toz, 17
Paklitaksel, 351
Palivizumab, 319
Palmitik asid, 1089
Palonosetron, 1310, 1449, 1450
Palyatif tedavi, 4, 936
Pamukçuk, 259
Panaeolus, 984
Pan-BCR-ABL inhibitörü, 352
Panik bozukluğu, 756, 759
reaksiyonları, 743, 756, 926
ve anksiyete bozuklukları, 666
Panipenem, 214
Panitumumab, 354
Pankreas
Pankreas, 332, 1306
enzimleri, 1455
insülin salıverilmesi, 1081
Pankreatik polipeptid, 1283
Pankreatin, 1455
Pankreatit, 340, 543
Pankreozimin, 1457
Pankuronyum bromür, 729
Pansitopeni, 1397
Pantapon (papaveretum), 837
Pantoprazol, 1415
Pantotenik asid, 1377
Papaverin, 412
-benzeri etki, 413, 1002
-benzeri ilaçlar, 1004
Para-aminofenol türevleri, 881
Para-aminosalisilik asid (PAS), 277
Parabenler, 327
Paradoksik feminizasyona, 1193
tromboz, 513
Parafilia, 1202
Parafoliküler hücreler, 1147
Paragonimiyazis, 307
Para-klorofenilalanin (PKFA), 747
Parakrin faktörler, 1410
fonksiyon, 1057
iletişim, 1283
Paraksantin, 906
Paraldehid, 764
Parametadion, 926
Paranoid düşünme, 794
sendrom, 799
şizofreni, 908
Paranoya, 799
Paraoksonazlar, 987
polimorfizmi, 127
Parapleji, 737
Paraselüler geçiş, 11
Parasempatik denervasyon, 996
gangliyon hücreleri, 958
sinir sistemi, 953, 955
tonus, 996
Parasempatolitik İlaçlar, 996, 1438
klinik farmakolojisi, 1004
Parasempatomimetik İlaçlar, 980
klinik farmakolojisi, 990
Parasetamol, 842, 881
Paratifo, 252
Paration-metil, 994
Paratiroid hipertansif faktörü (PHF), 1166
Paratiroid hormonu (PTH)
salgılanmasının kontrolu, 1060, 1165
fizyolojik antagonisti, 1177
ile ilişkili peptidler, 1179
reseptörü, 1167
ve türevleri, 1166
Paraventriküler nukleus, 912
Paravertebral gangliyonlar, 954
Paregorik eliksir, 1437
Parenteral dozlar, 25
demir preparatları, 1392
demir tedavisi, 1393
demir tedavisinde dozlamın saptanması, 1393
ilaç uygulama,17, 18, 27
kullanılan sefalosporinler, 209
yalnız-projestinli kontraseptifler, 1233
Parikalsitol, 1175, 1184
Parkinson artı (+) sendromları, 936
Parkinson hastalığı, 935, 1006, 1048, 1367
ana belirtileri, 935
genel bilgi, 935
tedavisinde kullanılan ilaçlar, 938
Parkinson hastalığında nigrostriatal dopaminerjik sistem, 936
Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar, 935
sendromu, 792
ve çevresel toksinler, 937
Parkinsonizm, 792
Parnaparin, 513
Paroksetin, 814
Paroksismal supraventriküler taşikardi, 454, 456
Parsiyel agonist etkinlik, 1035
agonist, 86
basınç farkı, 695
Parsiyel ekzositoz, 652, 654, 960, 1064, 1147
Parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), 511, 513
Partikül büyüklüğü, 21
Partisyon oranı, 695
Paryetal (oksintik) hücreler, 999, 1409, 1413
Pasif difüzyon, 11, 32
sigara içme, 1052
Pastil, 17
Patella refleksi, 735
Patlıcan, 1043
Patolojik ağrı, 828
kumar oynama eğilimi, 941
zayıflama, 1201
Pavlov deneyi, 853
Pazarlama izni, 7
koruma, 9
-sonrası gözetim, 868
Pazopanib, 353
PCREB, 806
PDGFR, 351
Pedikulisid, 308
Pedikulozis (bitlenme), 308
Pedunkulopontin çekirdekler, 746
Pefloksasin, 252, 254
Pegfilgrastim, 374
Peginterferon alfa, 320
alfa-2a, 320, 321
alfa-2b, 320
Pegvisomant, 1256
Pekiştiriye karşı duyarsızlık, 804
Pekiştirme (konsolidasyon) tedavisi, 349
Pelagra, 1307, 1377
Pellet (implantat), 1252
Pelvis-içi iltihaplar, 227
infeksiyonlar, 247
Pemetreksed, 348
Pemfigus, 1136
Pemolin, 909
Pençe ödemi, 872
Penisilamin, 893
Penisilin + aminoglikozid kombinasyonu, 238
Penisilin bağlayan protein (PBP), 160, 184, 186
G depo türevleri, 190
Penisilin V, 191
Penisilinaz-salgılayan stafilokoklar, 243
Penisiline-rezistan Staph. aureus, 219
Penisilinler, 182, 283
aşırı-duyarlık testi, 200
farmakokinetiği, 189
sınıflandırılması, 183
yan tesirleri, 199
Penisiloik asid, 183
Penisin erektil dokusu, 978
Pensiklovir, 315
Pentaglisin köprüsü, 160
Pentamerik yapı, 83
Pentamidin, 291
izetionat, 290
Pentapeptid yan dalı, 159
Pentilentetrazol (metrazol), 907
şoku, 920
Pentoksifilin (oksipentifilin), 414, 1202
Pentolinium tartrat, 1054
Pentostatin, 355
Pentoz-fosfat şantı (yolağı), 1088
Pepsin, 1456
Peptid hormonlar, 1058, 1063, 1065
yapılı nöromediyatörler, 678
Peptid Yapılı Otakoidler, 1311
Peptid-benzeri immünoreaktivite, 678
Peptidil dipeptidaz, 1312
Peptidli (veya amino asidli) alkaloidler, 1034
Peptidoglikan, 159
Peptidomimetik inhibitörler, 317
Peptik ülser hakkında genel bilgi, 1409
ilaçlarının sınıflandırılması, 1412
nedenleri, 1410
oluşumu, 1140
Peptik Ülserde Kullanılan İlaçlar, 1409
Perasetik asid, 328
Perenyal alerjik rinit, 1136
non-alerjik rinit, 1136
Perfüzyonla-kısıtlı anestezik, 696
Pergolid mezilat, 943, 1035
Periakvaduktal gri madde, 684, 827
Perianal abse, 1434
Periartiküler iltihap dokusu, 897

Periferik arter hastalığı, 523, 530, 411, 417, 1040
blok, 717
duyusal nöropati, 351
endokrin bez hormonları, 1058
kompartman, 38
nörit, 273, 1376
nöropatiler, 334, 826
nörotoksisite, 340
vasküler hastalıklar, 488
Periferik Vazodilatörler, 411
Periformikal hipotalamus, 912
Perikapiler sıvı dolanımı, 32
Perikardiyosentez, 1026
Perikonsepsiyonel folik asid uygulaması, 1401
Perindopril, 465
Perioperatif kanama, 542
medikasyon, 708
profilaksi, 178, 237
Periplazmik aralık, 160, 164, 187
Peristaltizm, 1443
Peritonitler, 198
Periyodik güvenlilik güncelleme raporları, 120
solunum, 833
Perklorik asid, 326
Perkütan koroner girişim, 533
koroner revaskülarizasyon, 528, 529
Perleş, 265
Permeabilite bariyeri, 1412
Permetrin, 295, 309
Pernio (soğuk vuruğu), 411
Pernisyöz anemi, 1399
tanısı, 1400
Peroksidasyon kaskadı, 115
Peroksidler, 327, 1365
Peroksil radikali (ROO), 1365
Peroksinitrit radikali (ONOO-), 645, 1323
Peroksizom proliferatörleri, 50
ile aktive edilen reseptörler(PPAR'ler), 50, 83, 499, 1104, 1316
Persistant veya dormant bakteriler, 176
Petidin, *bkz.* Meperidin
Peynir reaksiyonu, 816
PGD2, 1331
PGE1 ve PGE2'nin analogları, 1333
PGF2-alfa, 1332
PGJ2, 1331
P-glikoprotein (P-gp), 22, 35, 50, 108, 113, 335
Ph (Philadelphia kromozomu)-pozitif kronik myeloid lösemi, 320
pH'ye göre partisyon (paylaşılma), 13, 36
Philadelphia kromozomu, 352
Physostigma venenosum, 988
Pıhtılaşma (koagülasyon), 509, 510, 1265
faktörleri, 510
kaskadı, 510
yolakları, 510
ekstrinsik, 510
intrinsik, 510
ortak, 510
Pıhtının erimesi (fibrinoliz), 512
Pİ-3-AKT yolağı, 353
Pikrik asid, 327
Pikrotoksin, 738, 907
Pikrotoksinin, 907
bağlanma yeri, 907
Pilli pompalar, 1092
Pilokarpin, 982, 990, 991
Pilor stenozu, 1004
Pilül (hap), 17
Pimekrolimus, 368
Piminodin, 838
Pimozid, 788, 948
Pinaverium bromür, 1003, 1004
Pineal bez, 1306
Pinositoz, 12
Pioglitazon, 1103, 1104
PİP2, 817
PİP5K: fosfatidilinozitol-4-fosfat 5-kinaz, 1070
Pipazetat, 613
Pipenzolat bromür, 1003
Piperakin, 297
Piperasilin, 195
+tazobaktam kombinasyonu, 196
Piperazinli fenotiazinler, 786
Piperidolat hkl, 1001
Piperonal, 309
Pirantel pamoat, 303
Pirasetam, 929
Pirazinamid, 276
Pirenzepin dihidroklorür, 1003
Piperazin, 304
Piretrinler, 309
Piretroidler, 309
Piretrum çiçeği, 309
ekstresi, 309
Piribedil, 415
Piridoksin, 942, 1374, 1403
eksikliği, 1377
ütilizasyonu, 274
Piridostigmin bromür, 989, 992
Pirimetamin, 291, 292, 298, 299
Pirimidin analogları, 341, 348
Piroglutamilhistidin–prolinamid, 1164
Pirojensiz olma, 27
Piroksikam, 889
Pirolizis, 1049
Piruvat, 1089
karboksilaz, 1088
kaynaklı glukoneojenez, 1088
/laktat oranı, 771
Piruvattan ve amino asidlerden glukoz üretimi, 1088
Pitiriazis (tinea) versikolor, 259
Pitofenon hkl, 1004
Piyasadan kaldırılmış ilaçlar, 121
Pizotifen hidrojen maleat, 1309
PKC, 1069
p-Kloroamfetamin, 1303
p-Klorofenilalanin, 1303
Plakh psoriyazis, 371, 1174
Plantago türü (ispaghula) tohumu, 1428
Plasebo, 102
Plaseboya tepki–verici, 103
Plasenta, 1205
atılması, 1278
Plasmodium
falciparum, 227, 298, 299
sıtması, 294
malariae, 299
ovale, 299
vivax, 298, 299
Plasmodium'ların yaşam siklusu, 294
Plastik değişmeler, 677
kaşık, 103
Platin bileşikleri, 341, 350
Plato fazı, 441
Plato tipi azalma, 333
Plazma Hacmini Genişleten Solüsyonlar, 549
Plazma, 552
kalikreini, 1317
konsantrasyonu–zaman eğrisi, 25, 65, 66
oranı, 92
protein fraksiyonu (PPF), 553
proteinine bağlanma, 34, 109
proteinleri, 33
ürünleri, 549
Plazma veya serumdaki glukoz düzeyleri, 1107
Plazmaferez, 322, 553, 364, 373
Plazmanın osmolalitesi, 1262
Plazminojen (profibrinolizin), 531
aktivatör inhibitörü–1 ve –2, 531
aktivatörleri, 542
Pleiotropik etki, 1356
Plikamisin (Mitramisin), 1182
Pneumocystis carinii, 171, 290, 291
infeksiyonları, 290
pnömonisi, 290
Pnömokokal menenjit, 243
Pnömonitis, 334
Poikilositik alyuvarlar, 1397
Polakrileks, 1044
Polar gruplar, 54
Poliamin bağlanma yeri, 676
Poliaminler, 676
Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit, 371
Polien, 260
Polietilen glikol-elektrolit solüsyonları (Makrogoller), 1429
Poligala, 615
Poligenik hiperkolesterolemi, 503
Poliglutamat türevleri, 347
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), 124
Polimiksin B, 248
sülfat, 248
Polimodal dağılım, 123
Polimorfik ventrikül taşikardisi, 449
Polimorfizmler, 124
Polinörit, 284
Polinöronal innervasyon, 956
Polinöropati, 993
Poliovirus'lar, 312
Polipeptid Yapılı Antibiyotikler, 242, 248
Polipeptidler, 260
Poliribonukleotid–peptid kompleksi, 375
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'ler), 50, 97, 117
Polisinaptik refleks yolları, 735
Polisitemi, 1404
Polo-benzeri kinazlar, 336
Poloksamer–iyod, 325
POMK sistemi, 681
Ponatinib, 352
Ponstaki retiküler çekirdekler, 746
Porfimer sodyum, 355
Porin kanalları, 234, 251
Porphyria turcica, 133

Porsolt yüzme testi, 802
Portal hipertansiyon, 486
Portasistemik (hepatik) ensefalopati, 940
Portörlük, 286
Posakonazol, 266
Postanoksik myoklonik tutarıklar, 926
Postantibiyotik etki, 173, 252, 270
Posterior hipotalamus, 671
  subkapsüler katarakt, 1140
Postgangliyonik aksonlar, 955
  sempatik sinirler, 958
Posthepatik salgılama hızı, 1081
Postherpetik nöralji, 924
Posthipoglisemik hiperglisemi (Somogyi fenomeni), 1095, 1097
Post-infarksiyon, 420
Postinfektif sekeller, 286
Postkapiler venüller, 1287
Postkoital uygulama, 1234
Postmenopozal osteoporoz, 1185
  önlenmesi, 1178
Postoperatif ağrılar, 898
  bulantı ve kusmalar, 1452
  hiponatremi, 590
  infeksiyonları, 178
  kanama, 878
Postpartum kanama, 1278
Postprandiyal (yemek-sonrası) hiperglisemi, 1089
Postranslasyonel (çeviri -sonrası) modifikasyon, 311
Postrenal azotemi, 578
Post-reseptör olaylar zinciri, 1066, 1068, 1071, 1085
Post-santral girus, 827
Posttetanik potansiyalizasyon, 726
Posttranskripsiyonel işleme (processing), 1063
Post-travmatik stres bozukluğu, 756, 759
Postüral bozukluklar, 935
  instabilite, 935
Posyon, 17
Potansiyalizasyon, *bkz.* Potansiyasyon
Potansiyasyon (supra-aditif etkileşme), 105, 106
Potasyum asetat, 594
  dengesi, 592
  eksikliği, 591, 594
  eksikliğinin düzeltilmesi, 593
  fosfat solüsyonu, 594
  gayakolsulfonat (tiokol), 615
  itrahının artırılması, 1339
  iyodat, 1157
  iyodür, 325, 615
  kanal açıcı ilaçlar, 400
  kanalları, 693, 958
  klorat, 328
  klorür solüsyonları, 593
  permanganat, 328
  replasmanı, 1113
  retansiyonu, 573
  tutucu diüretikler, 566, 573
  ve kalsiyum alımı, 407
Povidon-iyod, 266, 325
Pozitif feedback düzenleme, 1061
  gating şarjı, 712
  hücre siklusu düzenleyicileri, 336
  kooperativite, 1073
  pekiştiri, 659, 684
  pekiştirici ("keyif artırıcı") etkileri, 848, 867, 907, 1046
Pozitron emisyon tomografisi, 806
PPARg, *bkz.* peroksizom proliferatörünce aktive edilen reseptör-gama
PPD (–), 281
PPD (+), 281
PPD'ye (tüberküline) reaksiyon, 279, 280
PR intervali, 471
Pralidoksim, 993, 994
Pramipeksol, 944
Prasugrel, 525
Pravastatin, 499
Prazepam, 753
Prazikuantel, 289, 306
Prazosin, 397, 414, 1041
Preanestezik medikasyon, 707, 799, 842, 1005
Prednikarbat, 1132
Prednizolon, 369, 1131
  asetat, 1131
  butilasetat, 1131
  pivalat, 1131
  sodyum fosfat, 1131
  sodyum hemisüksinat, 1131
Prednizon, 369, 1131, 1135
Pre-eritrositik doku dönemi, 294
Prefrontal korteks, 796, 937
Pregabalin, 927
Pregangliyonik aksonlar, 955
  parasempatik sinirler, 958
Pregnonolon oluşumu, 1120
Prehormon, 1063, 1064
Prekalikreinler, 1317
Prekürarizan doz, 731
Prekürarizasyon, 731
Prekürsör proteinler, 317
Prematürite anemisi, 1405
Premedikasyon, 699, 1000, 1295
Premenstrüel gerginlik, 1226
Preparatın gücü, 1138
Preproendotelin, 1319
Preprohormon, 1063, 1064
Preproinsülin, 1079
Preprokalsitonin, 1176
Pre-propeptid, 680
Prepubertal hipogonadizm, 1197
Prerenal azotemi, 571, 578
Presinaptik heteroreseptörler, 961, 968
  opioid reseptörler, 828
  otoreseptörler, 968
Presipite kükürt, 310, 331
Presistemik eliminasyon, 25
Pretibial miksödem, 1155
Prevertebral gangliyonlar, 954
Priapizm, 1199
Prilokain (Citanest), 721
Primakin, 295, 298, 300
  duyarlığı, 130
  fosfat, 299
Primer adrenal korteks yetmezliği (Addison hastalığı), 1133
  analjezik, 699
  başarısızlık, 1108
  bazofil hücre hiperplazisi, 1134
  biliyer siroz, 1458
  doku dönemi, 294
  ekso-eritrositik dönem, 294
  hiperparatiroidizmin tedavisi, 1218
  infeksiyon, 271
  karaciğer kanseri, 1219
  kemoterapi, 338, 359
  polidipsi, 1266
Primidon, 922, 923, 947
Priming olayı, 1076
Probenesid, 189, 895
Problem çözme süreci, 154
Prodinorfin sistemi, 681
Proenkefalin sistemi, 681
Profenler, 884
Proguanil, 299, 300
  kombinasyonu, 296
Proguvatrin, 1158
Prohormon-konvertaz enzimi, 913
Proinflamatuvar etki, 872, 1315
  sitokinler, 364
Proinsülin, 1063, 1079
Projesteron, 1220
  reseptörleri, 1222
  ve türevleri, 1223
  yanıt elemanı, 1222
Projestinler, 1205, 1220, 1222
Prokain, 722
Prokainamid, 449
Prokain-penisilin G, 191, 201
Prokarbazin, 355
Prokinetik (gastrokinetik) etki, 1447
  sinirsel temeli, 1446
Prokinetik İlaçlar, 1442, 1433, 1445
Prokonvülsif etki, 785
Proksimal tübüller, 559, 561
Prokuazon, 889
Prolaktin, 1164, 1170, 1258
Prolaktinoma, 1260
  tedavisi, 1035
Prolil hidroksilaz (DPH), 1404
Prometazin, 764, 1292
Promil, 773
Promiyelositik lösemi geni, 355
Proopiomelanokortin, 1063
Propafenon, 451
Propandiol türevleri, 737
Propantelin, 1003
Proparatiroid hormonu, 1166
Propifenazon, 883
Propilheksedrin, 1022
Propiltiourasil, 1158, 1159
Propiverin hkl, 1001, 1002, 1005
Propofol, 705
Propranolol, 452, 479, 947, 1162
Propranolol'a duyarlığın ırksal değişimi, 128
Prospektüste farmakogenomik bilgi, 133
Prostaglandin E1, 834
Prostaglandin reseptör blokörleri, 1343
Prostaglandinler, 869, 870, 1186, 1279, 1288, 1327, 1412, 1419
Prostanoik asidin temel yapısı, 1328
Prostasiklin (PGİ2), 419, 511, 526, 870, 1331, 1334
Prostasiklin inhibisyonu, 1342
  sentaz, 1331

Prostasiklin/tromboksan A2 oranı, 1334
Prostat hipertofisi, 1004
kanseri, 357, 356
spesifik antijeni, 1317
Protamin sülfat, 516
çinko insülin, 1093, 1094
Proteaz inhibitörleri, 317, 318
Proteazlar, 115
Proteazom inhibisyonu, 338
aracılı protein yıkımı, 354
Protein C, 511, 517
Protein kinaz A, 78, 1075
C, 78, 1069
G (PKG), 1323
Protein kinazlar, 78
inhibitörleri, 351, 353
Protein matriksinin sentezi, 1129
Protein tirozin kinaz (PTK), 351
Proteine bağlı iyod (PBİ), 1151
Proteoglikanlar, 337
Proteolitik lizozomal enzimleri, 874
Proteoliz, 1086
Proteus mirabilis, 170
vulgaris, 284
Protirelin, 1164
Proton pompası, 561, 1409
inhibitörü ilaçlar (PPİ'ler), 1006, 1413
Protoonkogen, 1070
Protoporfirin, 1385
Protozoon infeksiyonları, 291
Protriptilin, 811
Protrombin, 510, 1362
kompleks konsantresi, 520, 546
zamanı testi (PZ), 513, 518
Provirus, 312
Prukaloprid, 1433, 1448
Pseudomonas aeruginosa, 170, 234, 283, 326
infeksiyonu, 237
Pseudomonas pseudomallei, 170
Psikoaktif ilaç reçeteleri, 146
Psikojenik ağrı, 826
ereksiyon, 978
Psikomotor reaksiyon hızı, 750
retardasyon, 822
stimülan etki, 1046
yavaşlama, 782
Psikostimülan etkinlik, 905
ilaçlar, 907
madde bağımlılığı, 859
Psikoterapi, 948
Psikotik durum, 822
majör depresyon, 822
Psikotoksik reaksiyon, 863
Psikotomimetik maddeler, 864
Psikotrop Maddeler Sözleşmesi, 146
Psilocybe, 984
Psilosibin, 864, 984
Psilosin, 984
Psişik eksitasyon, 907
Psoriyatik artrit, 371, 897
Psoriyazis, 366, 1360
Psödoatropin-benzilat hkl, 1001
Psödoefedrin hidroklorür, 1023
Psödohipoparatiroidizm, 131, 1076, 1168
tanısı, 1169
Psödokolinesteraz, 127, 729, 961
Psödomembranöz kolit, 247, 1438
Psyllium, 502
tohumları, 1428
Pteroyl-gama-glutamilkarboksipeptidaz, 1401
Pteroylpoliglutamatlar, 1401
PTH ile ilişkili peptidler, 1186
P-tipi kanallar, 724
Puberte gecikmesi, 1198, 1217
başlangıcının gecikmesi, 1217
sonrası gelişen hipogonadizm, 1197
Pubis biti, 308
Puerperal sepsis, 1278
Pulmoner arteriyel hipertansiyon, 380, 403, 648
atelektazi, 644
Puls jeneratörü, 1210
Pulsatil (darbeli) salgılanması, 1251
Pulse (darbe) tedavisi, 1138
Pupiller blok, 981
Purin analogları, 341, 348
bazları, 895
ve pirimidin sentezi inhibe edenler, 369
Purinerjik nöromodülatör sistem, 687
Purinerjik reseptörler, 973
P1, 973
P2, 973
Purinlerin sentezi, 1401
Purkinje lif şebekesi, 438, 441
Pürgatif etkide NO'nun rolü, 1431
Pürüzlü endoplazmik retikulum, 1063

-Q-

Q ateşi, 231
Q dalgası, 436, 527
Q koenzimi, 1361
Q dalgası, 436, 446, 527
QRS kompleksi, 446
QT intervali, 119, 446
QT_C (hıza göre düzeltilmiş QT mesafesi), 448
Quick testi, 518

-R-

R plazmidleri, 163
Rab3a, 960
Rabdomyoliz, 498, 932
Rabeprozol, 1414, 1415
Rac, 1070
Radikal (kökten) tedavi, 3, 294, 295
Radyasyon tiroiditi, 1161
Radyasyona bağlı diyare, 876
Radyasyonla tümör tedavisi, 647
Radyoaktif demir (50Fe), 1390
fosfor (32P), 357
iyod (1321), 357, 1160, 1161
iyod uptake (RAIU) testi, 1161
izotop, 80
kobaltla (57Co) işaretlenmiş B_{12} vitamini, 1400
Radyoduyarlandırıcı, 338
Radyofrekans "ablation" yöntemi, 458
Radyoimmünoesey yöntemleri, 678, 1247
Radyoimmünokonjügatlar, 354
Radyoizotopla işaretlenmiş monoklonal antikorlar, 354
Radyoizotoplar, 341, 357
Radyoligand bağlama, 80
Radyomimetik ilaçlar, 342
Radyoterapi, kanserde, 358
Raf, 82
Raf-1, 1090
Rahim-içi araçlar, 1231
Raloksifen, 1229
Raltegravir, 318
Raltitreksed, 347
Ramipril, 465
Ranitidin, 1297
bizmut sitrat türevi, 1419
Ranolazin, 436
Raphe sistemi, 663
dorsalis, 663
Raphe-striatal serotonerjik yolak, 667
RAR reseptörleri, 1356
RAR-RXR reseptörleri, 1356
Ras proteinleri, 336, 1070, 1090
Rasajilin, 945
Rasburikaz, 896
RAS-MAP (mitojenle aktive edilen protein) yolağı, 351, 353
Rastgellenmiş kontrollu denemeler, 7
Raşitizm, 1173, 1185
Rauwolfia alkaloidleri, 1041
Raynaud sendromu, 411, 1310
Rb proteini, 336
Reaktif (serbest) oksijen radikalleri, 644, 645, 646
ara ürünler, 50, 697
Reboksetin, 814
Rebound asid salgılanması, 1416, 1418
hiperglisemi, 1095
hipotansiyon, 1016
konjestiyon, 1022
olayı, 487
uykusuzluk, 755
Recycling, 1075
yapan demir, 1389
Reçete hataları, 144
örnekleri, 144
Reçete Yazma Kuralları, 140
Reçeteleme belirteçleri, 151
Reçeteli ilaç, 1351
Reçetesiz ilaç, 1351
satılması, 153
Red (rejeksiyon) reaksiyonu, 365, 1137
Redistribüsyon, 36, 706
Redistribüsyonla uzaklaştırılma, 753
Re-entrant aritmiler, 444
Re-entry olayı, 443, 445, 448
Re-entry'nin kaldırılması, 445
Re-entry'ye bağlı aritmi, 443
Re-epoksidlenme, 44
Referans ilaç, 9
ürün, 8
Refleks ereksiyon, 978
Refrakter (D vitaminine dirençli) raşitizm, 1175
ödem, 553
periyod, 471
(dirençli) status epileptikus, 932
Regüler insülin, 1091
Regürjitasyon, 709, 1442
Rehidratasyon, 1436
Reifenstein sendromu, 1193

Rein, 1431
–9–antron, 1431
Reinfarksiyon, 534
Rekanalizasyon, 533
Rekombinant (biyosentetik) insan insülini, 1091
Rekombinant aktive faktör VIIa, 545
DNA tekniği, 1077
faktör VIII, 545
faktör VIIIa, 545
faktör, 544
monoklonal antikorlar, 79
sıtma aşıları, 295
Rektal ilaç uygulama, 17, 18, 26
Rekürrent ateş, 308
REM dönemi, 767
REM uykusu, 661, 666, 746, 768
Remifentanil, 706, 838
Remisyon (kanserde), 359
güçlendirilme (intensifikasyon), 359
indüksiyonu, 349, 359
oluşturulma (indüksiyon), 359
pekiştirilme (konsolidasyon), 359
REM–NREM siklusları, 768
Remodelling, 465, 1314, 1315
Renal asidoz, 601
basınç natriürez ilişkisi/eğrisi, 1314, 1315
klirens, 55, 95
metabolik asidoz, 581
osteodistrofi, 1173, 1175, 1188
Renin inhibitörleri, 389
Renin salgılanması, 395
Renin–anjiotensin –aldosteron sistemi, 406, 571, 577
ile etkileşme, 1335
Renin-anjiotensin sistemi, 379
Renovasküler hipertansiyon, 1315, 1318
Renzaprid (BRL 24924), 1305
Reoklüzyon, 534
Repaglinid, 1102
Reperfüzyon, 533
aritmileri, 433
Replasman tedavisi, 79
doz düzeyi, 1133
Reseptör "downregulation"u, 624, 1177
Reseptör– G proteini etkileşmesi, 957
Reseptör kuramı, 84
Reseptör polimorfizmleri, 131
rezervi, 85
sıklığı, 99
sıklığında artma (up–regulation), 101, 1075
sıklığının azalması (downregulation), 1075
tirozin kinaz, 82, 351
–aracılı endositoz, 12, 1401
–bağımlı kalsiyum kanalları, 431
–efektör makromolekül kompleksi, 94
-kalsiyum salıverme kanalı kompleksi, 725
Reseptörle çalıştırılan iyon kanalları, 957
Reseptörle kaynaşmış iyon kanalları (ion channel intrinsic to the receptor), 957
Reseptörler, 80
Reseptörlerin dağılımı, 1074
ikincil fonksiyonları, 1074
Reseptörlü tirozin kinaz, 806
Reseptörün yapısal (konstitütif) etkinliği, 87
Resiniferatoksin, 680
Resmetrin, 309
Respiratuvar alkaloz, 601, 602, 603, 647
asidoz, 602
Resüsitasyon, 719
RET, 351
Reteplaz, 533
Retigabin, 928
Retiküler formasyon, 736, 828
Retikülosit, 1385
Retikülositoz, 1393
Retikülospinal yolak, 735
Retinal, 1354
Retinen redüktaz, 1354
Retinitis pigmentosa, 1367
Retinoid reseptörleri, 1356
Retinoidler, 355, 1354
Retinoidlerin teratojenik etkisi, 1358
Retinoik asid, 1354
Retinol, 1355
dönüşümü, 1355
Retinol-bağlayan protein (RBP), 1355
Retrobülber nörit, 275
Retrolental fibroplazi, 644
Re–uptake, 654
Revaskülarizasyon, 534
Reviparin, 513
Reye sendromu, 881
Rezerpin, 398, 1041
Rezerv antibiyotik, 239
Rezidüel sanal konsantrasyon–zaman eğrisi, 39
Rezidüeller yöntemi, 15
Rezistan Ps. aeruginosa, 248
Rezistan–falciparum sıtması, 297
Rezistans, *bkz.* Direnç
Rezorsinol, 327
RGD analogları, 526
Rh0 antijeni, 372
RhG–CSF, 374
Rho A/Rho kinaz sistemi, 82
Rho GTPaz'lar, 1070
Rho kinaz, 82, 1070
Riamet, 299, 301
Ribavirin (tribavirin), 319, 1373
5'–trifosfat, 319
Ribonükleozid redüktaz, 355
Ribozil imidazol asetik asid, 1286
Ribozim, 79
Ricketsia prowazeckii, 171
typhi, 171
Rifabutin, 275, 277, 278
Rifamid, 242
Rifamisin, 242, 274
Rifamisinler, 242
Rifampin, *bkz.* rifampisin
Rifampisin, 242, 274
Rijidite, 706, 732, 737, 935
Riketsiya infeksiyonları, 227, 231
Riketsiyalar, 171
Riluzol, 740
Rimantadin, 319
Rimonabant, 912
Ringer solüsyonu, 590
Rinovirus'lar (nezle), 312
Rioprostil, 1340
Risedronat sodyum, 1180
Risinoleik asid, 1432
Risk faktörleri, 403
yönetimi stratejileri, 120
Risk/yarar oranları, 898
hesaplanması, 120
Risperidon, 790, 821
depo, 786
Ritanavirli lopinavir, 317
Ritm bozuklukları, 921
Ritodrin hidroklorür, 1024, 1025
Ritonavir, 317
Rituksimab, 338, 354
Rivanol, 330
Rivastigmin, 670, 949, 989
Rizatriptan, 1308
RNA polimeraz II enzimi, 985, 1072
RNA polimeraz II'yi aktive eden aktivasyon bölgesi, 1072
RNA virusları, 312, 316
yaşam siklusu, 311
Rodanaz enzimi, 402
Rodopsin familyası, 81
siklusu, 1356
Rofekoksib, 891
Roksitromisin, 220
Roküronyum, 729
Romatik ateş, 876, 897
kardit, 1135
Romatizmal durumlar, 1135
hastalıklar, 1125
Romatoid artrit, 366, 371, 372, 896, 1145, 1135
erişkin tipi, 896
juvenil tipi, 896
poliartiküler, 896
posiartiküler, 896
sistemik, 896
Romatoid faktör (RF), 896
Ropinirol, 943
Ropivakain, 721
ROS: reaktif oksijen radikalleri, 1070
Rosiglitazon, 1103, 1104
Rostral ventrolateral medulla oblangata (RVLMO), 399, 661
Rosuvastatin, 499
Rotavirus, 322, 1438
Rowland denklemi, 52
Rozase, 1135
Rubarb bitkisi, 1430
Ruhsal durum, 102
Ruhsat başvurusu, 7
Rutin, 539
RVLMO, 399
RXR reseptörleri, 1356
Ryanodin reseptörü (RYR–1), 725, 739
Ryanodin reseptörü-2, 1323

-S-

S dönemi, 336
S.k. intermitent uygulama, 515
Sabit doz–oranlı kombinasyonlar, 8
Sabit kararlı durum konsantrasyonu, 55
Saç dökülmesi, 343
Saçaklı hücreli lösemi, 358
Safra asidi bağlayan reçineler, 501

Safra asidleri, 1455
içine itrah hızı, 94
kanalikülleri, 56, 57
kanalları, 999
kesesi, 999
koliği, 834
taşını çözebilen ilaçlar, 1457
Sağ ve sol dallar, kalpte, 438
Sağkalım ("survival") reseptörü, 337
Sağlam kişilerde profilaksi, 177
Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığı, 296
Sağlık bakım masrafları, 9
Sağlık Uygulama Tebliği (SUT), 143
Sahte ("factitious") hiponatremi, 587
Sakarin sodyum, 1109
Sakinavir, 317
Saksagliptin, 1105
Salbutamol, 625
Salgılanmak suretiyle itrah, 54
Salıverilebilir vezikül havuzu, 960
Salıverilen noradrenalin'in eliminasyonu, 968
Salisilat zehirlenmesi, 881
Salisilik asid, 266, 330, 876
Salisilizm, 879
Salkatonin, 1176
Salmeterol ksinafoat, 626
Salmeterol, 625
Salmonella infeksiyonları, 231
Salmonella typhi, 170
Salmonella, 1436
Salmonella, 250, 252
Saman nezlesi, 1295
sAMP'ye-bağımlı fosfodiesterazlar, 78
protein kinaz, 95, 1066, 1067
Sanal dağılım haemi, 37, 60
Santral alfa-agonistler, 399
blok, 717
etkili antikolinerjik ilaçlar, 945
noradrenerjik etkinlik, 908
nörotoksisite, 340
obezite, 406
sempatik stimülasyon, 1314
Santral Etkili Kas Gevşeticiler, 735
Santral Sinir Sistemi Farmakolojisi, 651
infeksiyonları, 197
Santral Sinir Sistemi Stimülanları, 903
Santral tremor, 935
Sarafotoksinler, 1319
Sarcoptes, 308
Sarı obez fare, 913
Sarin, 987
Sarkoplazmik retikulum, 725
membranı, 131
Sarmısak, 502
Satietin, 913
Savunma mekanizmaları, 115
SB Sıtma Tedavi Şeması, 298
SB Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 278
Sbk inhibitörleri, 336
Schild, 89
denklemi, 89
Schilling testi, 1400
Schistosoma haematobium, 302, 306
infeksiyonları, 289
japonicum, 302, 306
mansoni, 302, 306, 307
Schlemm kanalı, 1028
Scilla (adasoğanı), 615
S-dealkilasyon, 45
Seçici EDE inhibitörleri, 1320
Seçicilik, 83, 84
Sedasyon, 741, 742
Sefadroksil, 208
Sefaklor, 208
Sefaleksin, 207
Sefalosporinaz, 206
Sefalosporinler, 203, 283
beşinci kuşak, 205
birinci kuşak, 204
dördüncü kuşak, 205
ikinci kuşak, 204
üçüncü kuşak, 204
yan etkileri, 212
Sefalosporinlere direnç, 205
Sefalosporinlerin sınıflandırılması, 207
Sefalotin, 209
Sefamandol, 209, 210
Sefamisinler, 204, 209
Sefazolin, 209
Sefdinir, 209
Sefditoren piroksil, 209
Sefepim, 211
Sefiksim, 208
Sefmenoksim, 211
Sefmetazol, 210
Sefodizim, 211
Sefoksitin, 210
Sefoperazon, 211
Sefotaksim, 210
Sefotetan disodyum, 210
Sefpodoksim proksetil, 209
Sefprozil, 208
Sefradin, 212
Seftarolin fosamil, 212
Seftazidim, 211
Seftizoksim, 211
Seftobiprol medokaril, 212
Seftriakson, 210
Sefuroksim, 209, 212
aksetil, 208
Segmental distoniler, 947
Sekestrasyon (depolanma), 36, 102, 1075
Seknidazol, 288
Sekonder başarısızlık, 1108
erkek seks karakteristikleri, 1194
hiperparatiroidizm, 1188
olarak jeneralize olan kısmi tutarıklar, 918
Sekretin, 1283, 1410, 1457
Sekretin/glukagon reseptör familyası, 81
Seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) , 1064, 1192, 1207
Seks, 96
Seksе-bağlı katılım, 123
Seksüel disfonksiyon, 793, 809
Selejilin, 815, 944
Selekoksib, 891
Selektif estrojen reseptör modulatörleri (SERM'ler), 356, 1228
glukokotikoid reseptör aktivatörleri, 626
MAO A inhibitörleri, 816
olmayan blokörler, 1032
serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRİ'ler) 813
Selektin "upregulation"u, 873
molekülleri, 873
Selenyum iyonu, 1365
Self-administrasyon deneyleri, 848
Self-medikasyon, 148
Selim hepatik adenoma, 1219
prostat hipertrofisi, 1203
sıtma, 295
tedavisi, 1040
Seliprolol, 478, 483
Selüloz, 539
poli-(sülfirik asid esteri), 1243
Semilente insülin, 1093, 1094
Sempatik merkezlerin inhibisyonu, 395
Sempatik sinir sistemi, 953, 954
sinir stimülasyonu, 1007
stimülasyonun etkileri, 976
tonus, 1033
ve parasempatik gangliyonlar, 953
Sempatik ve parasempatik sistemlerin sinapsları, 956
Sempatoadrenal sistem, 379, 953, 965
stimülasyon, 705
Sempatolitik İlaçlar, 1031, 1162
adrenerjik nöron blokörleri, 1031
adrenerjik reseptör blokörleri, 1031
Sempatomimetik aminler (katekolamin-olmayanlar), 1008, 1019
Sempatomimetik İlaçlar, 1007
direkt etkili (katekolaminler), 1007
indirekt etkili, 1007
karma etkili, 1007
klinik farmakolojisi, 1024
Semptomatik hemolitik anemi, 1403
Semustin, 345
Senil osteoporoz, 1185
plaklar, 948
Senkronizasyon tedavisi, 359
Senna (sinameki), 1430, 1431
angustifoliae, 1431
ekstresi, 1431
yaprağı, 1431
Sennidin A ve B, 1430, 1431
Senokot, 1430
Senozid A ve B, 1431
aglikonları, 1431
"Sense" yaklaşımı, 79
Sentetik dopamin D2 agonistleri, 943
dopaminerjik ilaçlar, 943
glukokortikoidler, 1130
GnRH (gonadorelin), 1251
insan kalsitonini, 1177
opioid agonistler, 837
projestinler, 1221
retinoidler, 1359
somon kalsitonini (salkotin), 1177
steroid estrojenler, 1213
THC (dronabinol), 863
Sephadex kromatografisi, 1090
Sepsis, 555
Septik artritler, 198
şok, 1018, 1136

Septohipokampal kolinerjik yolak, 670
Serbest (aktif) oksijen radikaller, 115, 938
ilaç fraksiyonları, 33
kolesterol oluşumu, 1120
PTK molekülü, 351
-su klirensi, 566, 1128
Serebeller tremor, 947
Serebral embolizm, 417
iskemi, 1324
malarya, 1137
paralizi ("palsy"), 737
sistiserkoz, 306
veya spinal iskemi, 677
Serebrovasküler hastalıklar, 411, 522, 1137
Seriye (silsileye)-özgül HBF, 1404
Sermorelin, 1254
Serotonerjik aşırı etkinlik, 667
bulbospinal yolak, 666
reseptörler, 784
Serotonin 5-HT1B/D-reseptörler, 1307
agonistleri ve antagonistleri, 1307
agonistleri, 663
düzeyini yükseltenler, 663
geri-alımı, 813
reseptörleri, 784, 1305
5-HT1, 665, 1305
5-HT2, 664, 1305
5-HT3, 664, 1305
5-HT4, 665, 1305
5-HT5, 665, 1306
5-HT6, 665, 1305
5-HT7, 1305
salıvericiler, 663
sendromu, 135, 668
tipi depresyonlular, 803
transportörü (SERT), 662
Serotonin, 1302, 662, 913
-noradrenalin geri-alım (re-uptake) inhibitörleri, 949
Sert lensler, 329
Sertolizumab pegol, 893
Sertoparin, 513
Sertralin, 813
Serum albümini solüsyonu, 553
ferritin düzeyi, 1385
gonadotropini, 1249
hastalığı, 1295
ilaç düzeyi, 172
kreatinin konsantrasyonu, 55, 367
tip 1 prokollajen karboksi-terminal propeptidi (P1CP) düzeyi, 1165
transaminazları, 321
Sessiz iskemi nöbetleri, 418
miyokard iskemisi, 424
Na+, K+- ATPaz (sodyum pompası), 1142
Sestodlar, 302, 306
karşı ilaçlar, 305
Setilpiridinyum klorür, 328, 329
Setirizin, 1292
Setrimid, 328, 329
Setrimonyum bromür, 328
Setroreliks, 1253
Setuksimab, 338, 353, 354
Sevin, 987
Sevofluran, 701
Sezaryen kesi, 1277
sGMP (siklik guanozin monofosfat), 1323
SH deplesyonu, 426
SH2 alanı içeren proteinler, 1084
Shigella, 250, 252, 1436
Shohl solüsyonu, 605
SH-PTP2, 1085
Sıcak çarpması, 899
Sığır safra ekstresi, 1456
Sıkı kavşaklı endotel, 35
Sıkışma inkotinensi, 1005
Sıklık dağılım histogramı, 123
Sınıf I antiaritmik ilaçlar, 447, 550
Sınıf II antiaritmik ilaçlar, 452, 550
Sınıf III antiaritmik ilaçlar, 453, 550
Sınıf IV antiaritmik ilaçlar, 455, 550
Sıtma, 293
malign, 293
nöbeti, 294
selim, 293
Sıtmada Temel Tedavi, 294
Sıvağ, 27
Sıvı esrar, 862
parafin, 1427
Sıvı ve elektrolit açığının tipik boyutları, 1113
Sialik asid, 318
analogu, 318
Sibutramin, 911, 1029
Sideroblastik anemi, 1403
Sidofovir, 315
Sifiliz, 198, 219, 227
Siflutrin, 309
Sigara (tütün), 1049
bağımlılığı, 1050
dumanı, 98
dumanda karbon monoksid, 1050
dumanın katran fazı, 1050
içenlerin respiratuvar sendromu, 1051
içme ve kontraseptif kullanma, 1239
sigara bıraktırma programı, 1047
tiryakileri, 859
tiryakilerinin detoksifikasyonu, 1054
ve sağlık, 1049
verimi, 1050
Sigarayı kesme klinikleri, 1047
Sigmoid, 73
Siklik AMP (sAMP), 78
endoperoksidler, 1328, 1331, 1334
GMP'ye özgül-fosfodiesteraz, 1356
guanozin monofosfat (sGMP), 78
Siklin A, 336
B, 336
D, 336
E, 336
Sikline bağımlı kinazlar, 336
Siklinler, 336
Siklofilin, 366
Siklofosfamid, 343, 344, 361, 370
Sikloguanil, 300
Siklometikain sülfat, 723
Siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2), 869
Siklooksijenaz enzimleri, 622, 872
inhibisyonu, 1342
ürünleri, 1327
Siklooksijenaz-1 (COX-1), 869, 890, 1330
Siklooksijenaz-2 (COX-2), 869, 890, 1127, 1330
Siklooksijenazın yeni baştan ("de novo") sentezi, 872
Siklopentamin, 1022
Siklopentenon prostaglandinler, 872, 1331, 1337
Siklopentolat hkl, 1001
Siklopiroks olamin, 266
Siklosenid, 628
Sikloserin, 277, 278, 675
Siklosporin, 366, 368
Siklotimik bozukluk, 823
Siklovalon, 1457
Siklus içindeki ilaçların zamanlaması, 360
Siklusun luteal dönemi, 1210
Silazapril, 465
Sildenafil, 403, 415, 416
Silibinin, 985
Silimarin, 985
Silostazol, 415
Silybum marinum, 985
Simetidin, 1297, 1459
Simvastatin, 499
Sinapsin I ve II, 961
Sinapslar, 653
Sinaptik aşırım, 651
Sinaptobrevin ve rab3a molekülleri, 960
Sinaptofizin, 960
Sinaptotagminler, 960
Sinarin, 1457
Sinarizin, 413, 1292
Sindirim enzimleri, 1439
Sindirim Sistemini Etkileyen İlaçlar, 1455
Sinek kaçırıcı, 295
Sinekalset, 1184
Sinerin I, 309
II, 309
Sinerjistik etkileşme, 268, 1167
Sinerjizma, 268
Singlet oksijen, 645
Sinir bloğu (bölgesel lokal anestezi), 717
Sinir lifleri, 826
gruplandırılması, 711
son plak, 725
Sinirsel tonus, 1031
Sinkarsinojenezis, 117
Sinoatriyal düğüm, 438, 441
Sinoksasin, 285
Sintaksinler A ve B, 960
Sinus bradikardisi, 486
Sinyal peptidi, 1063
saptanması, 120
transdükleme sistemleri, 855, 1066
transdükleme, 83
Sinyalleme kaskadı, 365
Siper ateşi, 308
Sipermetrin, 309
Siprofibrat, 500
Siprofloksasin, 252, 253, 277, 278
Siproheptadin, 1292, 1309, 1439
Siproteron asetat, 357
Sirkadiyen ritmler, 97
Sirkumventriküler organlar, 1142, 1262
Sirolimus (Rapamisin), 368
Sisaprid ve benzerleri, 1448
Sisatraküryum, 729

Sisplatin, 350, 361
Sistation beta sentaz (CBS), 1325
gama liyaz (CSE), 1325
Sistein, 1388
konjügatı, 48
oksoglutarat amino transferaz (CAT), 1325
Sistemik biyoyararlanım, 19
etkili olmayan antasidler, 1416
helmintiyazis, 302
ilaç uygulama yolları, 18
lupus eritematosus, 366, 539, 1137
mantar infeksiyonları, 260, 263
mastositozis, 1290, 1339
mikozlar, 260, 265
Sistiserkozis, 304
Sistit, 1005
Sistolik disfonksiyon, 418, 469
Sitagliptin, 1105
Sitalopram, 814
Sitarabin, 349, 361
Sitokin modülatörleri, 370, 893
reseptörleri ailesi, 370, 1070
salıverilmesi sendromu, 354
sinyalinin transdüklenmesi, 1071
tipi büyüme faktörleri, 364
Sitokinler, 81, 357, 363, 294, 611, 622, 1179
büyüme faktörleri, 363
interferonlar, 363
interlökinler, 363
kemokinler, 363
Sitokinlerin sentezi, 1126
Sitokrom c, 337
Sitokrom P450 2C enzimi, 1326
Sitokrom P450 2J enzimi , 1326
Sitokrom P450 enzimleri (*bkz.* CYP'ler), 42
superfamilyası, 1062
enzimlerinin substratları, 46
genleri superfamilyası, 43
Sitomegalovirus (SMV), 312, 313
immün globülini, 322
Sitomegalovirusa etkili ilaçlar, 315
Sitoplazmik membranının permeabilitesi, 248
mikrotübüller, 303
mobil havuz, 967
Sitostatik etki, 356
Sitotoksik ("killer") hücreler, 1127
antibiyotikler, 341, 345, 346
CD8+ tipi T hücreleri, 366
granüller, 622
ilaçlar, 341, 342
ödem, 417
tipte hipoksi, 402
Sitozin arabinozid trifosfat, 349
Sitrat, 554, 1089
sentaz, 1089
Sitrik asid siklusu, 1378
solüsyonu, 605
Sivrisinek, 293, 294
sokması, 295
Skabisid etki, 310
Skabisid, 308
Skopolamin (hyosin), 708, 864, 997, 1006, 1445
Skorbüt, 1370
önlenmesi, 1371
Skualen epoksidaz, 264
SNAP-25 molekülleri, 960
S-nitrozotiol türevleri, 423
Soda laym, 698
Sodyum asid fosfat, 283
biborat (boraks), 330
bikarbonat, 283, 1418, 1417
solüsyonu, 595, 904
dehidrokolat, 1456
dengesi bozuklukları, 586
dibunat, 613
fenitoin, 932
fluorür, 1182
fosfenitoin, 921
fusidat, 245
glimidin (glikodiazin), 1101
hidroksid, 326
hipoklorit, 326
iştahı, 1314
iyodür, 615
kanalı proteini, 712
klodronat, 1180
klorosulfamidobenzoat, 1243
klorür solüsyonu, 591
kromoglikat (kromolin), 632
nitroprusiat, 402
perborat, 328
pompası, 470, 561, 563
salisilat, 875, 876
siklamat, 1109
sitrat, 605, 615
stiboglukonat, 290, 291
sülfat, 1428
tiyosülfat, 266, 331
tuzları, 1428
valproat, 925, 933
varfarin (Coumadin), 520
aşırı dozlamın tedavisi, 520
Sodyum/potasyum/2 klorür simportu, 563
Soğuğa bağlı ürtiker, 1289
Soğuk alerjisi, 1289
algınlığı (nezle), 1295
S-oksidasyon (sülfoksid oluşumu), 45
Sokulma ve soyunma, 311
Sol ventrikül hipertrofisi, 405
Solanase alkaloidleri, 997
familyası sebzeleri, 1043
Solid tümörlerin tedavisi, 350
Solifenasin, 1002, 1005
Solunsal sinsisyel virus, 171, 312
immünglobülini, 319
infeksiyonları, 319
Solunum merkezi, 905, 908
depresyonu, 762
stimülasyonu, 903, 1222
Solübl guanilat siklaz (sGS), 402, 423, 1323
Soma, 1254
Soman, 987
Somatik hastalıklar, 765
Somatomedin C (İGF-I), 1254, 1255
Somatomedinler, 1255
Somatostatin, 357, 547, 1283, 1410, 1416, 1449
analogları, 341, 357, 1256
reseptörleri, 1257
Somatostatin-14, 1256, 1416
Somatostatin-28, 1256
Somatropin, 1254
Somon kalsitonini, 1176
Son plak, 724
potansiyeli (SPP), 724
Sorafenib, 338, 353
Sorbinil, 1106
Sorbitol, 1109
Sosyal anksiyete, 759
Sosyal çevre, 102
Sosyal fobi, 756, 759
Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), 9, 140
Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK), 9, 140
Sosyokültürel etken, 850
Sotalol, 455
Sönme (ekstinksiyon) dönemi, 861
Spartein, 125
Spastik "at ayağı spazmı", 734
tortikolis, 734
Spastisite, 735, 739
Spayk potansiyeli, 712, 724
Spazm, 735
Spazmojenik etki, 834
Spazmolitik ilaçlar, 412
Spektinomisin, 237
Spermatojenez, 1194, 1365
Spermisid ilaçlar, 1231
Spinal anestezi, 717, 718
Spinoretikülodiensefalik polisinaptik yolak, 827
Spinoserebeller dejenerasyon, 1367
sendromu, 1366
Spinotalamik traktus, 827
yolak, 827
Spiramisin, 221, 291
Spiroketler, 171
Spironolakton, 466, 573, 574, 573, 579
analogları, 1223, 1225
Splanknik kan akımı, 24
Splenektomi, 199
Spontan ereksiyon, 1199
kanamalar, 1363
raporlama sistemleri, 120
Sporcular tarafından kötüye-kullanılma, 1201
Sporlar, 328
Sporontosidler, 294
Sporotrikozis, 265
Sporozoitler, 294
SRC JAK-STAT yolağı, 353
SRE: steroid yanıt elemanı, 1072
SRİF1 reseptörü, 1257
SRİF2 reseptörü, 1257
SSRİ'ler, *bkz.* Selektif Serotonin geri-alım (re-uptake) inhibitörleri
SSRİ-benzeri ilaçlar, 814
SSS depresyonu, 1222
ile endokrin sistem etkileşmesi, 1061
SSS'nin nitrerjik sistemi, 687
nörosteroid sistemi, 688
peptid nöromediyatörleri, 679
travmatik ve dejeneratif bozuklukları, 1164
SST2, 1257
St. John'wort (Hypericum perforatum) , 109, 815
Stabil angina, 418, 419, 420, 434, 435, 484

Stabil-olmayan angina ("unstable" angina), 419, 420, 424, 427, 428, 435
nöbeti, 424
Stafilokokal beta-laktamazlara dayanıklı penisilinler, 183
Standard 6 aylık tedavi rejimleri, 275
Standart klirens, 91
tanı/tedavi kılavuzu, 152
vücut ağırlığı, 91
yitilikli preparatlar, 1236
Staph. aureus, 169, 234, 242
epidermidis, 242
Staphyloceus saprophyticus, 283
Starling eğrisi, 460
yasası, 460
STAT'lar, 621, 1071
Statinler, 406, 417, 437, 496
Status astmatikus, 627, 926
tedavisi, 926, 931
Stavudin, 317, 318
STE sonuçları, 152
STEMİ, *bkz.* ST-yükselmeli myokard infarktusu
Stenotik segment, 419
Stenoz, 491
sonucu olan tıkanmalar, 411
Stentler, 528
ilaçlı, 528
Stentleme, 528
Stereulia gom'u ekstreleri (Normacol), 1428
Stereoizomer, 40, 84
Steril hemorajik sistit, 343
Steroid hormonlar, 1058, 1065
hormon reseptörleri, 1071
hormonlar arasında etkileşmeler, 1065
kataraktı, 1140
yanıt elemanı (SYE/SRE), 1072, 1073
-tiroid hormon reseptörleri superfamilyası, 1356
Steroidlerin kimyası, 1120
Steroidojenez, 1062
Steroller, 260
Stimulus genelleştirme olayı, 868
Stimülan laksatif-pürgatifler, 1429
Stimülasyon-salgılama keneti, 1064
Stomatit, 198
Streç refleksi, 735
Streptococcus pneumoniaee, 169, 185, 244
viridans, 169
Streptogramin Antibiyotikler, 217, 223
Streptokinaz, 532
Streptokokal lenfanjit, 197
Streptomisin, 235, 238, 276
Streptomyces griseus, 1396
Stres durumları, 1132
bağh idrar inkontinens, 1023
inkontinensi, 1005
karşı koruma, 1129
karşı reaksiyon, 1370
reaksiyonları, 661
ülseri (akut erozyonlu gastrit), 1418
ülseri ve asid aspirasyonu sendromu, 1415
ülseri ve kanama, 1299
yaratan durumlar, 1121
Striatonigral dopaminerjik sistem, 665
Striatum (nucleus caudatus + putamen), 936, 657, 684
Striatumdaki dopamin reseptörleri, 937
Striatumun beyin korteksi ile ilişkisi, 937
Striknin, 738, 907
Stromelizin enzimleri, 1124
Strongyloides stercoralis, 302, 305
Stronsyum 89, 357
ranelat, 1182
Strychnos nux-vomica, 907
ST-yükselmesiz myokard infarktusu, 424
Su (laksatif-pürgatif), 1433
Su açığı (su defisiti), 589
aspirasyonu sonucu pnömoni, 1137
çiçeği, 322
dengesi, 585, 1128
gereksinimi hesaplanması, 585
içme davranışı, 685
ve elektrolit absorpsiyonu (barsakta), 1424
Su ve Elektrolit Dengesi Bozuklukları, 584
ve elektrolit salgılanması, 1424
ve sodyum retansiyonu, 1211
ve tuz dengesi, 559
ve tuz retansiyonu, 590, 1034, 1199, 1218
zehirlenmesi, 1268
Subakut kombine dejenerasyon, 1397
myelo-optik nöropati (SMON), 289
nekrotizan ensefalomyelopati, 1373
kanamaya bağlı beyin iskemisi, 1137
Subendokardiyal bölge, 419
fibrozis, 1307
perfüzyon, 421
Subfomikal organ (SFO), 1262
Subkapsüler katarakt, 1111
Subkütan injeksiyon, 17
Sublingual uygulama, 26
Submukozal pleksus (Meissner pleksusu) , 958, 1443
Subskripsiyon, 142
Substantia gelatinosa, 827
Substantia nigra, 657, 936
Suda Çözünen Vitaminler, 1369
hormonlar, 1059
Sufentanil, 706, 838
Sukralfat, 1418
Sukraloz, 1109
Sulbaktam, 195, 196, 211
Sulfadiazin ,256
Sulfametoksazol ,256
Sulfapirimidinler, 157, 291
Sulfasalazin,257, 372, 893, 1342
Sulfasetamid ,256
Sulfasetamid, 256
Sulfizoksazol ,256
Sulfonamidler, 256, 277, 284, 291, 297, 298, 299
Sulfonilüre türevi ilaçlar, 1097, 1098
Sulfonlar, 298, 299
Sulindak, 888
Sulkonazol nitrat, 264
Sulperazon, 270
Sulpirid, 789, 948
Sulproston, 1279
Sultamisilin, 196
Sumasyon, 268
Sumatriptan, 1308
süksinat, 1307
Sumitrin (fenotrin), 309
Sunitib, 338, 353
Sunumun azaltılması, 856
Superoksid anyonu ($O_2^{-\bullet}$), 645
Superoksid dismutaz, 646
Suprakiazmatik nukleus, 1144
Supraspinal analjezi, 828
inici-yolak, 827
Supraventriküler taşikardiler, 443
SUR1 tipi reseptör, 1099
SUR2A reseptör, 1099
SUR2B reseptör, 1099
Suramin, 292, 304
Surfaktan (replasmanı), 616
preparatları, 616
üretimi, 616
Surfaktanlar, 609, 616
Susturucu (silencer) kısımlar, 1072, 1073
Sübstitüe biantrasen dikarboksilik asid, 1431
Süksinilkolinin A, 1378, 1397
Süksinimidler, 924
Sülfasyon faktörleri, 1255
Sülfat ile konjügasyon, 47
Sülfenik asid, 1323
Sülfidril grupları, 115
Sülfinik asid, 1323
Sülfonik asid, 1323
Sülfonilüre reseptör (SUR) proteini, 1099
Sülfotransferaz, 47
Süperinfeksiyon, 176, 201, 226, 229
Süperskripsiyon, 141
Süplemanter motor alan, 937
Süpozituvar, 17, 27
Sürekli ciltaltı infüzyon, 29
rejim, 279
salımlı tabletler, 24
tıp eğitimi (STE), 150, 151
Süt içinde salgılanma, 58
Süt-alkali sendromu, 1418
Süt-plazma konsantrasyon oran, 58
Syanojenik glikozidler, 1158

-Ş-

Şafak fenomeni, 1097
Şap, 541
Şark çıbanı, *bkz.* Doğu çıbanı
Şartlanmış sakınma reaksiyonu, 782
Şeker kaplama (draje), 24
Şelasyon yapıcı maddeler, 331
yapma, 107
Şiddet indeksi, 174
kullanılan intihar eğilimi, 667
Şiddetli öksürük, 842
Şistozomisid, 289
Şişe içinde çoklu/mültipl dozluk ilaç, 17
Şişman (obez) tanımı, 914
fare, 913
Şişmanlıkla ilgili tanımlar, 914
Şizoafektif bozukluk, 799
Şizofreni, 665
etiyolojisi, 796
tedavisinde temel kavramlar, 797

Şizogoni, 294
Şizontlar, 293, 294
Şok, 1027, 1040
anafilaktik, 1027
ekstrakardiyak tıkayıcı, 1026
hipovolemik, 1026
kardiyojenik, 1026
septik, 1026
tedavisi, 1025, 1027
Şurup, 17

-T-

T hücresi (TC) reseptörleri, 365, 366
nükleer faktörü, 365
T lenfositlerin nükleer faktörü" (NFAT), 366
T dalgası, 446
T3 reseptörleri, 1153
tirotoksikozu, 1155
–rezin uptake, 1151
Taban (bazal) değer veya temel hattı, 73
Tablet, 17, 20
Tabun, 987
Tadalafil, 403, 416
Tadrolin, 327
Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (tGFH), 62
kreatinin klirensi (tKLkr), 61
Takma diş stomatiti, 260
Takrolimus, 368
Taksanlar, 351, 361
Takviyeli prokain-penisilin G, 191
Talamokortikal difüz projeksiyon, 669, 692, 827
Talasemia major, 1394
Talebin (istemin) azaltılması, 856
Talidomid, 282, 355, 374
Tam agonist, 86
kalp bloku, 1025
kan, 535, 553
karsinojenler, 116
şifa oluşturulan neoplazmalar, 332
Tamamlanmamış aborsiyon, 1276
Tamoksifen, 98, 1228
benzeri ilaçlar, 1228
sitrat, 356, 1227
Tampon (buffer), 599
Tamponlayan ikincil olaylar, 100
Tamsulosin, 398, 1041
Tanı testi olarak insülin kullanılması, 1112
Tanısal testler, 134
Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik, 153
Tannik asid, 541
Tardif diskinezi, 792, 948
Tarımsal savaşım aracı olarak kullanılan organofosfatlar1, 994
Taşıt tutması (hareket hastalığı) , 1006, 1293, 1295, 1452
Taşıyıcı (transport) vezikülleri, 1063
Taşiaritmiler, 484
tedavisi, 446
tedavisinde kullanılan ilaçlar, 447
Taşifilaksi, 100, 101
Taşikardi, 908
Tat bozuklukları (dysgeusia), 893
TATA kutusu (TATA box), 1073
Tatula (Stramonium), 997
Taurin, 646
Tavan değeri, 839
Tavsiye edilen günlük rasyon, 1351
Tavşan beyni tromboplastini, 518
Taxus brevifolia, 351
Taze dondurulmuş plazma, 520, 535, 544, 552
Taze kan, 553
Tazobaktam, 196
Tazosin, 270
TBG'nin doygunluğunun derecesi, 1151
TD50 değeri (ortanca toksik doz), 74
Tebipenem pivoksil, 214
Tebocan, 1344
Tedavi başarısızlığı, 271, 280
Tedavi Gazları, 641
Tedavinin hafifletilmesi (stepdown), 407
Tedavisi zor infeksiyonlar, 176
Tedaviye ara verip dönen olgu, 280
Tedaviye direnç, 810
Tegaserod, 1310, 1448
Teikoplanin, 244
Tek karbon donörü diğer koenzimler, 1400
kompartmanlı model, 38
nükleotid polimorfizmleri, 124
otonomik innervasyon, 974
yönlü blok, 444
yumurta ikizleri, 123
–aşamalı mutasyon, 251
–karbon donör türevleri, 1397
–karbon ekleme reaksiyonları, 347, 1397
–karbonlu radikaller, 1400
Telbivudin, 321
Telitromisin, 221
Telmisartan, 1316
Temas dermatiti, 119
faktörleri, 510
laksatif–pürgatifleri, 1430
Temasla taşı çözebilen ilaçlar, 1458
Temazepam, 753, 754
Temel fizyolojik kavramlar, 559
Temel ilaç listesi, 151
Temel yaşam desteği, 135
Temizleme lavmanı ("cleansing enema"), 1433
Temoporfin, 355
Temozolomid, 354, 355
Tempo tutucu ("pacemaker"), 917
Tempocu içe–yönelik akım (İx1), 440
Temporal lobektomi, 933
Tendinit, 254
Tendon yırtılması, 254
Tenekteplaz, 533
Tenia saginata, 302, 306
solium, 302, 306
Tenia solium'a bağlı sistiserkoz, 306
Tenofovir, 318, 321
Tenoksikam, 889
Tentürdiyod (Teinture d'iode), 325
Teofilin, 92, 904
zehirlenmesi, 631
Teorik etkililik, 1232
Ter bezleri, 975
ile sodyum atılması, 1142
Terapötik aborsiyon, 1277
alternatifler, 9
doz aralığı, 63
geçimsizlik, 146
ilaç izleme, 62, 69
indeks, 69, 122
indeksi, 178
pencere, 75, 76, 334
sistemler, 24
süre, 174
yaşambiçimi değiştirilmesi (TYD), 505
Teratojenez, 117, 520
önlenmesi, 118
Teratojenik etki, 117, 296, 369, 794, 1241
Teratojenik risklerine göre ilaçları sınıflandırma, 118
Terazosin, 1041, 398
Terbinafin, 264
Terbutalin, 625
Terebentin, 614
Terfenadin, 1292
Teriparatid, 1166, 1169
Terizidon, 278
Terkonazol, 264
Terleme, 982
Terlipresin (glipresin) , 547, 1266
Terminal buton, 956
yarılanma ömrü, 61
Termojenez, 979
Termoregülatör merkez, 870
Terpin, 614
Ters olaylar (TO) , 120, 121
Ters (invers) agonistler, 87
agonizma, 478
(reverse) transkriptaz, 311
agonist, 745
hıza–bağımlılık, 454
transkriptazı (TT), 316
inhibitörleri, 316
yönlü iletim, 444
Tersiyana sıtması, 294
Tertatolol, 478
Test dozu, 346
Testiküler feminizasyon, 131, 1076, 1193
Testis, 332
karsinoması, 332
Testosteron biyosentezi, 1191; 1192
enantat, 1196
fenilpropiyonat, 1196
preparatları, 1196
bukal tablet, 1196
depo, 1196
ester karışımı, 1196
flaster (TTS), 1196
kapsül, 1196
propiyonat, 1196
sentezi, 1192
sipiyonat, 1196
türevi sentetik projestinler, 1224
undekanoat, 1197
Tetanik zayıflama ("fade"), 726
Tetanos, 227
Tetraetilamonyum, 1053
Tetrahidrazolin, 1021
Tetrahidrobiopterin (BH4), 1322
Tetrahidrofolat (FH4), 256, 347, 1397, 1401
Tetrahidrokanabinol (THC), 1336
Tetraiyodotiroasetik asid (TETRAC), 1151

Tetrakain (Pantocaine), 722
Tetrakozaktid (tetrakozaktrin) , 1144, 1145
Tetrametilamonyum, 1049
Tetrametrin, 309
Tetrasiklin, 291
+ streptomisin veya gentamisin kombinasyonu, 238
Tetrasiklinler, 225, 297, 300
Tetrodotoksin (TTX), 712
Tezgah-üstü ilaçlar, 148, 153
Tezosentan, 1320
TGF-alfa, 1186
TGFH, 62
Th1 hücreler, 621
Th2 hücreler, 621
THC, *bkz.* delta-9-tetrahidrokanabinol
Thesleff, 101
THF türevleri, 1397
Thorn testi, 1145
Tıbbi aborsiyon, 1229
balık yağı (morina karaciğer yağı), 1174
kastrasyon, 1252
katranlar, 327
müstahzar, 3
orşiektomi, 1252
overektomi, 1252
Tiabendazol, 304
Tiagabin, 929
Tiamfenikol, 232
Tiamin, 1372
pirofosfat, 1372
yükleme testi, 1372
Tianeptin, 821
Tiaprofenik asid, 886
Tiasetazon, 277, 278
Tiazid grubu diüretikler (tiazidler), 380, 381, 466, 568
benzeri ilaçlar, 381
Tiazolidindionlar, 1098, 1103, 1118
Tibolon, 270
Tifo, 252
Tifus, 231, 308
Tigesiklin, 228
TİK-6, 2011-2012 Formüleri, 152
Tikagrelor, 526
Tikarsilin, 195, 201
+ klavulanat kombinasyonu, 196
Tikler, 948
Tilidin (tilidat), 838
Tiludronik asid, 1180
Timerosal sodyum, 329
Timidilat, 348, 1401
sentaz, 348
Timidin kinaz, 316
Timoksamin (moksisilit), 414, 1039
Timol, 327
Timoleptik ilaçlar, 801
Timolol maleat, 485
Timosin, 375
Timus hormonları, 364
Tinea, *bkz.* Dermatofitozlar
Tiner, 866
Tinidazol, 246, 247, 288
Tinzaparin, 513
Tioguanin (AML), 361
Tiokolşikozid, 738
Tiokonazol, 264
Tioktik asid, 985
Tiopental, 703, 707, 932
Tioperamid, 1286
Tiopurin metiltransferaz, 98
polimorfizmi, 127
Tiotepa, 345
Tiotropium bromür, 1000, 1003
Tioüre bileşikleri, 1158
Tip I diyabet, 1107, 1108
insülinle tedavisi, 1109
ve tip II diyabetin karşılaştırılması, 1107
Tip I kollajen, 1165
Tip 2 diyabet, 915, 1101, 1107, 1108
insülinle / oral antidiyabetiklerle tedavisi, 1110
Tip 4 fosfodiesteraz inhibitörleri, 633
Tip 5 fosfodiesteraz inhibitörleri, 415, 1325
Tip A insülin rezistansı, 1089
ve tip C insülin rezistansı diyabet, 1076
Tip B rezistans, 1076
Tip I (anafilaktik) reaksiyonlar, 119, 200
sendrom, 795
Tip II (sitotoksik) reaksiyonlar, 119
sendrom, 795
Tip IIa hiperlipidemi, 501
Tip IIa, IIb ve IV hiperlipidemi, 501
Tip III hiperlipoproteinemiler, 500
Tip IV (gecikmiş tipteki) reaksiyonlar, 119
Tipranavir, 317
TİR, *bkz.* Ters İlaç reaksiyonları
Tiramin, 816, 1024
ve histaminden zengin besinler, 274
Tirofiban, 526
Tiroglobulin, 1156
Tiroid bezinin parafoliküler hücreleri (C hücreleri), 1176
ekstresi, 1156
fırtınası, 1155
fonksiyon bozuklukları, 1154
hormon preparatları, 1155
hormon reseptörleri (TR), 1152
Tiroid Hormonları, 1147, 915, 1181
biyosentezi, 1147
sentezinin basamakları, 1148
sentezinin otoregülasyonu, 1149
-bağlayan globülin, 1064
-bağlayan prealbümin, 1064
sempatik sinir sistemi ile ilişkileri, 1154
Tiroid İlaçları, 1147
iyodür uptake, 1149
kanseri, 1161
medüller karsinomu, 1339
peroksidazı (TPO), 1149, 1158
stimüle edici immünoglobülinler (TSİ), 1155
Tiroidektomi, 1162
Tiroksin (T4), 1147
bağlayıcı globülin (TBG), 1151
Tirotoksikoz krizi ("tiroid fırtınası"), 1159, 1160
Tirotoksikoz, 1155
Tirotropin (TSH), 1147, 1162, 1261
Tirotropin Salıverici Hormon (TRH, protirelin), 1147, 828, 1164, 1261, 1264
Tirozin kinaz, 82
Tiyoamid, 1158
Tiyoglikozidler, 1158
Tiyokarbamid türevleri (tiyoureylenler), 1158
Tiyoüre türevleri, 1158
Tizanidin hidroklorür, 738
T-k/YDL-k oranı, 503
Tmaks hesaplaması, 67
TNF-alfa, *bkz.* Tümör nekroz faktörü alfa
Tobramisin, 235, 236, 238
Tokluk ("satiety"), 912
merkezi, 912
Tokolitik ilaçlar, 774, 1024
Toksik adenom, 1162
deliryum, 864
megakolon, 1439
metabolitler, 41
mültinodüler guvatr, 1155, 1161, 1162
psikoz, 794
sataşma, 115
sendrom, 134, 135
Toksikodinami, 114
Toksikokinetik, 114
Toksikoloji, 4
Toksikolojinin Temel Kavramları, 114
Toksisitesinin pazarlama-sonrası araştırılması, 120
Toksoplazmozis, 220, 290
Tolazamid, 1100
Tolazolin, 1039
Tolbutamid, 1100
Tolerans, 100, 164, 624, 747, 852, 853, 1053
davranışsal, 853
duruma-özgü, 853
kazanılmış, 853
koşullandırılmış, 853
Tolerojenler, 364
Tolkapon, 945
Tolmetin, 888
Tolnaftat, 266
Tolrestat, 1106
Tolterodin, 999, 1002
Tolu balsamı (baume de tolu), 615
Toluen koklama, 866
Toluidin mavisi, 516
Tolvaptan, 1268
Tonik (kırmızı) kaslar, 726
konvülsiyonlar, 903, 907
tutarıklar, 918
-klonik (grand mal) tutarıklar, 917, 918
Topik karbonik anhidraz inhibitörleri, 568
Topiramat, 780, 911, 928, 932
Toplam demir dozu, 1393
Toplayıcı tübüller, 563
Toplumdan-edinilmiş pnömoni, 253
Topoizomeraz I, 353
inhibitörleri (kompotesinler), 341, 352
Topoizomeraz II enzimi, 250, 251, 335, 353
Topoizomeraz IV, 250
Topotekan, 353
Torasemid, 572
Torasentez, 18
Toremifen, 356, 1228
Torsades de pointes, 119, 439, 449, 454, 456, 1295
Torsiyon (burulma) distonileri, 947

Tositumomab, 354, 372
Tosuncuk, 1074
Total demir bağlama kapasitesi, 1385, 1389
Total klirens, 55, 60, 70
kolesterol, 496
/YDL kolesterolu oranı, 490
periferik damar rezistansı (TPR), 1010
vücut klirensi, 37, 95
vücut suyu, 584
Tourette sendromu, 1048
Toxoplasma gondii, 290, 291
Trabektedin, 355
TRAİL maddesi (tumor necrosis factor-alfa-related apoptosis-inducing ligand), 337
Train of 4, bkz. Dörtlük dizi
Trakea intübasyonu, 729, 730
Trakeobronşiyal düz kaslar, 1288
yolun temizlenmesi, 609
Tramadol, 840
Trandolapril, 465
Traneksamik asid, 542
Trans-aktivasyon, 626
Transdermal ilaç uygulama, 29
terapötik sistem (TTS, flaster), 29, 1234
Transdüksiyon (transdükleme), 164
yolakları, 337, 351
Trans-etkiyen (trans-acting) faktörler, 1072, 1073
Transferrin, 1389, 1391
reseptörleri, 1390
satürasyonu, 1385
bağlı demir, 1389
Transformasyon, 164
Transfüzyon, 544
Transketolaz testi, 1373
Transkobalamin II (TC II), 1398
Transkortin (KBG), 1124
Transkripsiyon faktörleri (TF'ler), 621
olayı, 1063
-dışı mekanizmalar, 50
Transmembranal aktif transport sistemleri, 79
iyon kanalları, 79
transdükleme sistemleri, 80, 652
transport sistemleri, 559
7-Transmembranal segmentli reseptörler, 81
Transmembranal sinyal transdükleme sistemleri, 957
Transpeptidasyon, 160
Transport pompaları, 53
Transportör molekülü, 35, 53, 57, 112
proteinlerin farmakogenetiği, 128
Transpozonlar, 163
Trans-represyon, 626
Transselüler difüzyon, 56
Trastuzumab, 338, 354
Travoprost, 991, 1340
Trazodon, 812
Trematodlar, 302
karşı ilaçlar, 306
Tremor, 935
Trenbolon, 1195
Treosulfan, 345
Treponema pallidum, 171
Tretinoin (hep trans-retinoik asid), 355, 1359
TRH reseptörleri, 1163
TRH ve TSH salıverilmesi, 1154
Triad nokta, 431
Triamsinolon, 1131
aktivasyonu, 725
asetonid, 1131
diasetat, 1131
Triamteren, 575
Triazofos, 994
Triazolam, 753, 754
Trichinella spiralis, 302
Trichomonas vaginalis, 246, 287, 290, 291
vajiniti, 289
Trichophyton, 265
Trichostrongylus, 302, 304
Trichuris trichiura, 302
Trifazik haplar, 1232
Trifosfoinozitol-kinaz (Pİ-3K), 806
Trigemini olayı, 443
Trigeminus nöraljisi, 921, 924
Trigliseridler, 1089
birikmesi, 115
hidrolizi (lipolizi), 1089
sentezi (lipojenez), 1089
Triheksifenidil, 946
Triiyodotiroasetik asid (TRIAC), 1151
Triiyodotironin (T3), 824, 1147
Trikarboksilik asid siklusu, 1088
Triklorctanol, 764
Trikloretilen, 701
Triklorfon, 994
Triklosan, 327
Trikofiton'lar, 265
Trikomoniyazis, 247
Trimebutin maleat, 1004
Trimetadion, 926
sendromu, 933
Trimetafan kamsilat, 1054
Trimetilksantin, 904
Trimetobenzamid, 1450
Trimetoprim, 256, 258, 283, 298
Trimetreksat, 291
Triortokrezilfosfat, 993
Triparsamid, 292
Tripelenamin, 1292
Tripotasyum disitratobizmutat, 1419
Triprolidin, 1292
Triptanlar, 1038, 1307
Triptofan, 1303
hidroksilaz, 662
metabolizması, 1375
Triptorelin asetat, 1252
Trisiklik antidepresan ilaçlar, 99, 946
-benzeri antidepresanlar, 812
+ MAO inhibitörü kombinasyonu, 824
zehirlenmesi, 810
Tritokalin (tritoqualine), 1285
Trizivir, 270, 318
TrkB, 806
Trofozoitler, 286, 293, 294
Troglitazon, 1103
Trombin, 540, 511, 1303
inhibitörleri, 516
Tromboembolizm, 367
predispozisyon, 522
Tromboflebit, 555
Tromboksan A2, 1332
Tromboksanlar, 1327
endoperoksid reseptörü, 1343
sentaz, 1331
inhibitörleri, 1342
Trombolitik ilaçlar, 531
klinik farmakolojisi, 533
Trombomodulin, 511
Tromboplastin, 541
Trombosit tasarruf ettirici etki, 543
Trombositler, 509, 1306
adezyonu, 509, 523
agregasyonu, 509, 523
aktivasyonu, 509, 523
aktive edici faktör (PAF), 1126, 1344
antagonisti, 416
adezyon defektleri, 537
agregasyon defektleri, 537
aktivasyonu, 509, 523
dalakta sekestrasyonu, 537
disfonksiyonu, 537, 538
glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri, 526
konsantratı, 544, 546, 551
salıverme defektleri, 537
serisi, 1404
Trombositopeni, 338, 514, 515
bağlı durumlar, 537
Trombositten (platelet)-türeyen büyüme faktörü (TTBF/PDGF), 336, 352
Trombotik trombositopeni, 515
Trombositopenik purpura, 544
Tromboz (trombus oluşması), 374, 511, 1218
Trometamin solüsyonu, 605
Tropik hormonları, 1059, 1245
Tropikamid, 1001
Tropisetron, 1310, 1450
Trospium, 1002, 1005
Truvada, 270
Trypanosoma brucei, 290
cruzi, 290
TSH konsantrasyonu, 1151
özgü reseptörler, 1163
reseptörlerine karşı antikor, 1076
stimülasyon testi, 1163
testi, 1164
TTS, transdermal terapötik sistem, 17
Tuaminoheptan, 1022
Tuberoinfundibuler yolak, 658
Tubuluslarından salgılanma, 54
Tularemi, 227, 237
Turist diyaresi, 227
Turner sendromu, 1256
Turuncu reçete, 148
Tutunma ve füzyon, 311
Tuviç tipi kasılmaları, 726
Tuz ekspektoranlar, 615
Tuz ve su retansiyonu, 879
Tuza duyarlı hastalar, 406
Tuzlu su lavajı, 1433
Tüberkülin duyarlığı, 1140
Tüberküloz, 271, 279, 1140
Tanı ve Tedavi Rehberi, 280
tedavi rejimleri, 279
tedavisi, 237, 238, 243
menenjit, 273, 276

Tübüler reabsorpsiyon, 54, 112
salgılanma, 53
Tübülin sentezi, 351
-mikrotübül dengesi, 351
Tükrük (salya) içinde salgılanmak, 58
Tüm barsak irrigasyonu, 137
Tümör baskılama genleri, 116
biyolojisi, 333
gelişimi, 1320
lizis sendromu, 340, 354
nekroz faktörü reseptörü (TNFR) süperfamilyası, 337
nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), 294, 357, 371, 873, 1126, 1202
Tümöre infiltre olmuş lenfositler, 358
Tümör-ilaç etkileşmesi, 333
Tümörle ilişkili osteolitik kemik hastalığı, 1179, 1186
hiperkalsemi, 1184
Tümörle ilişkili-olmayan hiperkalsemiler, 1180
Tümörün proliferasyon hızı, 333
Türetilmiş parametreler, 692
Türk Farmakopesi, 142
Türkiye Adli Tıp Kurumu, 134
Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM), 120, 868
Türkiye Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (2000), 634
Türkiye'de Kızılay Kan Bankaları, 322
Türkiyede standartlaştırılmış tüberküloz tedavisi, 280
Türkiyede tütün kontrolü, 1052
Tütün (Nicotiana tabacum), 1043
Tütün ambliyopisi, 1052
dumanı, 117, 1049
Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi, 1052
Mamülleri Kanunu, 1052
tipi bağımlılık, 856, 858
TYK2, 1070

-U-

UADHS sendromu, 587
Ubenimeks (bestatin), 375
Ubikinon, 290, 1361
Uç-organ hasarı, 403
Uçucu solvent tipi bağımlılık, 856, 866
UDP-glüküronozil transferaz, 47, 98
UDP-N-asetilmuramilpentapeptid, 159
Ulak RNA (messenger RNA), 160
Ulipristal asetat, 1224
Ultralente insülin, 1093, 1094
Uluslararası normallenmiş oran, 518
Undekoyliyum klorür-iyod, 325
Undesilenik asid, 266
United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)" çalışması, 1111
UOK/JNC 7 Raporu, 404
Uptake (nöronal uptake veya re-uptake), 968
trasportörlerinin farmakogenetiği, 129
Urasilli tegafur, 349
Ureaplasma urealyticum, 171, 225
Uretra epiteli, 1209
Uridilat, 348
Ursodiol (ursodezoksikolik asid), 1457
U-şeklinde ilişki, 915
Uterin terapötik sistem (UTS), 1242
Uteroplasental kan akımı, 117
Uterus düz kas hücreleri, 1208
Uterusun büyümesi, 1208
involüsyonu, 1278
Uyanç ("arousal"), 743
Uyanıklık halinin sürdürülmesi ve uykunun REM dönemi, 670
Uygulama Yerinden Absorpsiyon, 16
Uygulamalı farmakoloji, 5, 150
Uygunsuz ADH salgılanması sendromu, 1268
ilaç seçimi, 145
Uyku, 661, 741, 768, 1254
bozuklukları, 765
fizyolojisi, 666, 746
NREM dönemi, 768
REM dönemi, 768, 1000
Uykusuzluk, 908
Uykuya dalmanın latent dönemi, 768
Uysallaştırma, 782
Uyuklama (somnolans), 741
Uyunç, 93, 103, 153, 271
Uyuşturucu reçetesi, 147
Uyuşukluk, 741
Uyuz, 308
etkeni (Sarcoptes scabiei), 308
Uzamış QT sendromu, 812
Uzun etkili insülin preparatları, 1094
etkili tiroid stimülatörü (LATS), 1155
kontraseptif steroid preparatı, 1233
servikal halka, 1216
kangallı negatif geribeslem/feedback, 1312
QT sendromu, 119, 452
süreli depresyon, 1324
süreli potansiyalizasyon, 1324
süren apne, 732
süren süksinilkolin apnesi, 127
zincirli yağ asidleri, 1089

-Ü-

Üçlü kombinasyon, 318
kompleks (ternary complex), 957
Ülser kaynaklı mide/duodenum kanamaları, 1418
Ülseratif kolit, 366, 1438, 1048, 1004
Ünimodal dağılım, 123
Ünipolar depresyon, 818
Ünitelendirme, 186
Ürat kristallerinin fagositozu, 894
Üremik nöralji, 924
Ürik asid, 646, 879, 895
Ürikozürik etki, 895
ilaçlar, 894
Üriner İnfeksiyonların Tedavisi, 283
Ürofolitrofin, 1246
Ürokinaz, 532
Ürotensin II, 1321
Ürtiker, 1027
Üst solunum yolu infeksiyonları, 196, 253
önlenmesi, 1371

-V-

Vagal sinir stimülasyonu, 904, 933
Vajinal kandidiyazis, 261, 264, 265
krem, 1216
spermisid uygulaması, 1243
Vaksinia (çiçek aşısı virüsu) immün globülini, 322
Valasiklovir, 313, 314, 315
Valetamat bromür, 1003
Valgansiklovir, 315
Valproik asid, 821, 926, 932
Valsartan, 391
Vamidation, 994
Vanililmandelik asid (VMA), 970
Vaniloid reseptörleri, 680, 723, 863
Vaniloid TRPV4 (transient receptor potential) reseptörleri, 1326
Vankomisin, 244
Vantilasyonla-kısıtlı anestezikler, 695
Vardenafil, 416
Vareniklin, 859, 1049, 1047
Varfarin, 79, 248, 517
sendromu, 520
Varfarin'e tolerans, 130
Variant angina (Prinzmetal anginası), 420
Varicella zoster virusu, 171
Varikoziteler, 956, 959, 966
Varisella-zoster immün globülini, 322
virusu, 312, 313
Vaskulitler, 1135
Vasküler başağrıları, 1309
endotelyal büyüme faktörü (VEBF/VEGF), 336, 337, 352
yatağın rezervi, 411
Vazoaktif intestinal peptid (VİP), 954, 1283
Vazodilatörlerle tedavisi, 467
Vazomotor merkez stimülasyonu, 904
Vazomotor rinit, 1295
Vazopresin, 547, 1100, 1314
antagonistleri, 1268
preparatları, 1265
reseptörleri, 1263
tannat, 1266
Vazopresinin uygunsuz salgılanması, 1268
Vazospastik angina (variant angina), 424, 425, 428, 434
hastalıklar, 411
Vazospazmın önlenmesi, 1040
Vazovagal refleks, 719
Vd, 37
Veba, 227, 237, 238, 253
Vektör, 308
Veküronyum bromür, 729
Venlafaksin, 814
Venöz tromboembolizm, 1215
(VTE) kontraseptife bağlı, 1239
Ventilasyon hacmi ("tidal volume"), 634
yetersizliği, 904
/perfüzyon (V/P) ilişkisi, 641
Ventral demet, 661
mezensefalon dokusu, 946
tegmental alan, 657
Ventrikül fibrilasyonu, 598, 1295
Ventriküler aritmiler, 1295
taşikardi, 597
Ventrikülün diyastol-sonu gerilmesi, 421
Ventrolateral alan, 912
Verapamil, 391, 394, 433, 435, 456, 821
Veratridin, 712
Veratrum alkaloidleri, 400

V-erb-A proteini, 1073
-B proteini, 1073
Verem Savaş Daire Başkanlığı, 280
Veri koruma, 9
tekellenmişliği, 9
Veriliş yolu, 96
zamanı, 96
Verner-Morrison sendromu, 1339
Vertigo, 1453
Veteriner toksikoloji, 114
Vezamikol, 959
Vezikan (doku nekrozu yapıcı) etki, 343
Vezikül membranı, 960
kaynağı, 960
Veziküler amin pompası (transportör), 398, 959, 967
uptake, 969
Vezonisamid, 928
Vibrio cholerae, 170
parahemolyticus, 170
vulnificus, 170
Vigabatrin, 674, 927
Vildagliptin, 1105
Villus epitel hücresi, 1424
Vinblastin sülfat, 350
Vincent anjini, 198
Vindesin sülfat, 350
Vinka alkaloidleri, 350
ve etopozid, 341
Vinkristin, 361
sülfat, 350
Vinorelbin, 350, 361
Viomisin, 277
VİP, 834
VİPerjik aksonlar, 978
Viral aspartat polimerazı, 317
DNA polimeraz, 312, 313
DNA sentezi, 317
genomik RNA, 316
genomun transkripsiyonu, 311
infeksiyonlar, 312
latent tipte, 312
litik tipte, 312
proteinler, 311, 321
RNA'lar, 321
ters transkriptaz, 316
timidin kinaz, 312
Virilizasyon (maskülizasyon), 1194
Virion, 321
Viruslar, 171
infeksiyonları, 311
yaşam siklusu, 311
yükü, 316
Viseral laymanyazis, 290
Vital kapasite, 634
Vitamin eksikliği, 1352
depolanması, 1349
kötüye kullanımı, 1352
rasyonları çizelgesi, 1350
süplemantasyonu eklentisi, 1351
zehirlenmesi, 1352
-ilaç etkileşmeleri, 1348
Vitaminler, 1347
Vitaminlere gereksinimin değerlendirmesi, 1348
Vitaminlerin biyoyararlanım, 1349
kaynakları, 1347
sınıflandırılması, 1353
VKORC1, 126
VMA, 970
VMAT2, 969
Voltaj duyargası (sensoru), 712, 713
Voltaj kıskacı (voltage clamp), 438
tekniği, 83
-bağımlı kalsiyum kanalları, 430, 830, 960
Von Willebrand faktörü, 524
hastalığı, 537, 543
Vorikonazol, 260, 264
(Gplb) reseptörleri, 543
VTE (venöz tromboembolizm), 1215
Vücut biti, 308
kitle indeksi (VKİ), 62, 406, 503, 914, 1201
sıvılarının bileşimi, 585
yağ kitlesi indeksi, 914
yağsız kitle indeksi, 914
yüzey alanı, 91
Vücuttaki ortalama ilaç miktarı (Ass ort), 70
Vytosin, 502

-W-

Wagner-Nelson yöntemi, 15
Watson-Crick baz çiftleri, 79
Whipple hastalığı, 227
WHO Guide to Good Prescribing, 31
WIN 55,212-2, 686
Wilkinson pomadı, 310
Wilms tümörü, 332
Wolf kanalı, 1194
Wolff-Chaikoff bloğu, 1149, 1160
Wolff-Parkinson-White sendromu, 456
Wuchereria bancrofti, 302

-X-

X- ışını ile ışınlama, 291
X-ışınları, 357

-Y-

Yağ asidi sentaz, 1089
asidleri, 266
asidlerinden keton cisimlerinin üretimi, 1116
asidlerinin beta-oksidasyonu, 920
dokusu içinde birikme, 36
fraksiyonu (YF), 91
kıvrımı kalınlığı, 914
kitlesi indeksi, 914
metabolizması, 1125
Yağda Çözünen Vitaminler, 1354
Yağlı (fatty) asil KoA, 1090
Yağsız ("fat-free) kitle, 914
vücut ağırlığı (YVA), 91, 94
Yakıt metabolizmasının iki fazı, 1078
metabolizmasının özellikleri, 1078
Yalancı başarısızlık, 175
Yalın asid-baz bozukluğu, 601
gastroenterit yapanlar, 984
toksik tesirler, 114
Yalnız-projestinli haplar, 1235
hormonal kontraseptif preparatları, 1231
Yama ("patch"), 17
("patch") klamp tekniği, 83
Yamuklama ("tapering"), 930
Yan tesirleri, 1277
tesirlerinin insidensi, 96
Yanaşma ("docking"), 960
Yanık olguları, 330
tedavisi, 1371
Yanıt büyüklüğü, 85
Yanıttaki dalgalanmalar (flüktüasyon), 941
Yapay dölleme, 370
tatlandırıcı, 1109
tempocu ("pil"), 458
itrah yöntemleri, 59
Yapısal aktive reseptörler, 351
toksik tesirler, 114
Yapıştırıcı (adhesive) proteinler, 337
Yara infeksiyonu, 237
nedbeleşmesi, 879, 1370
nedbeleşmesinde gecikme, 1140
nedbeleşmesinin hızlandırılması, 647
Yarar/risk oranı, 5
Yardım edici T lenfositler, 367
Yardımlı ventilasyon, 707
Yarık damak, 1402
dudak, 1402
Yarı-maksimum inhibisyon, 73
Yarı-sentetik insan insülini, 1091
Yaş beriberi, 1373
Yaşambiçimini değiştirme (TYD) , 406, 504
Yaşlılarda ilaç kinetiği, 93
Yatırılarak tedavi, 280
Yavaş asetilleyiciler, 124, 273
dalgalı uyku, 768
elektriksel yanıt veren yapılar, 441
hücreler, 441
metabolizör, 124
salımlı levodopa preparatları, 941
salımlı morfin tabletleri, 834
salımlı tabletler, 24
Yavaşlama (retardasyon), 924
Yavru (kız) hücreler arasında eşitsiz bölüşüm, 115
YDL düzeyi, 499
kolesterolu, 367, 491, 500
-dışı kolesterol, 494
YDL, *bkz.* kolesterol, yüksek dansiteli
Yedek demir, 1387
reseptörler, 85
vezikül havuzu, 961
Yedi transmembranal segmentli (heptahelikal) reseptörler, 957
Yeme merkezi, 912
Yemek saati, 97
Yemeyi artıran fizyolojik faktörler, 912
azaltan fizyolojik faktörler, 913
Yeni "dönmeler", 280
antiepileptik ilaçlar, 927
olgu, 280
Yenidoğan, 92
solunum depresyonu, 906
hemorajik hastalığı, 1363
Yenilikçi (innovatif), 8
Yerine koyma (replasman) tedavisi, 1156
Yersinia enterocolitica, 170, 227, 1436
Yersinia pestis (veba), 170
Yeşil kart, 9
reçete, 147, 748
Yıkanmış eritrosit preparatı, 556

Yitilik, 142
Yoğun kemoterapi, 374
Yohimbin, 1039
Yokluk (null) hipotezi, 85
Yoksunluk (abstinens) sendromu, 400, 836, 839, 848, 851, 852, 868, 926
  giderme testi, 868
  şiddeti, 852
Yumuşak doku bozuklukları, 897
Yumuşatıcı laksatifler, 1426
Yükleme dozu, 71
Yüksek basınç baroreseptörleri, 1262
  dansiteli lipoproteinler (YDL), 490, 494
  doz kemoterapi, 334
  etkili antiretroviral tedavi (HAART), 318
  Sağlık Şurası'nın Kasım 1997 tarihli kararı, 147
  tavanlı diüretikler, 566
  titreli (özgül) hepatit B immün globülini (HBİG), 322
  voltajla aktive edilen kanallar, 429, 431
Yürüme, 935
Yürüyen-zeminli ergometre, 412
Yüz derisinin erken kırışması, 1052
Yüz kadın-yıl için oranı, 1233
Yüzeyde aktif maddeler, 248
Yüzeyel anestezi (topikal blok), 717, 860
  dermatofitozlar, 265
  kanamalar, 1024
  kandidiyazis, 262
  mikozlar, 264
Yüzeyin geçirgenliği, 11

-Z-

Zafirlukast, 633
Zaleplon, 756
Zalsitabin, 317, 318
Zamk, 866
Zanamivir, 319
Zayıflama (fade), 731
Zedeleyici (ülser-yapıcı) etkenlere karşı direnç, 1412
Zehir Danışma Merkezleri, 134, 138
Zehirlenme öyküsü, 134
Zenginleştirilmiş ("fortified") besin, 1351
Zeranol, 1195
Zevkten çatlama ("rush"), 860
Zıt-düzenleyici ("counter regulatory"), 1078
Zidovudin (azidotimidin, AZT), 316, 318
Zilöton, 633
Zolantidin, 1286
Zoledronik asid, 1180
Zollinger-Ellison sendromu, 1298, 1410, 1411, 1414, 1418
Zolmitriptan, 1308
Zolpidem tartrat, 756
Zomepirak, 886
Zona fasciculata/reticularis, 1120
Zona zoster lezyonları, 314
Zonisamid, 911, 928, 929
Zopiklon, 756
Zorunlu anaerob bakteriler, 246
Zuklopentiksol, 787
  asetat, 787
  dekanoat, 786